



**T.C.  
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ GÖZ KLİNİĞİ**

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ PREVELANSI VE  
PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN DOĞUM HAFTASI  
VE DOĞUM AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Selim CEVHER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Emine ALYAMAÇ SUKGEN**

**ADANA-2015**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VIII
TABLolar LİSTESİ .....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Patogenez .....	8
2.3.1. Normal Damar Gelişimi.....	8
2.3.1.1. Vaskülogenez Fazı .....	8
2.3.1.2. Anjiogenez Fazı .....	9
2.4. Risk Faktörleri .....	15
2.4.1. Oksijenin etkisi .....	15
2.4.2. Doğum Ağırlığı ve Gestasyon Yaşı.....	16
2.4.3. Hipokarbi-hiperkarbi .....	16
2.4.4. Işık etkisi.....	17
2.4.5. Periventriküler –intraventriküler kanama(IVH) .....	17
2.4.6. Transfüzyon .....	17
2.4.7. Vitaminler .....	18
2.4.8. Sürfaktan tedavisi .....	18
2.4.9. Steroid tedavisi .....	18
2.4.10. Preeklampsi.....	19
2.4.11. Yardımcı üreme teknikleri.....	19
2.4.12. Genetik faktörler .....	19
2.4.13. Diğer faktörler.....	20
2.5. Klinik .....	20
2.5.1. Sınıflandırma .....	20
2.5.1.1. Yerleşim alanı.....	21

2.5.1.2. Tutulum Miktarı .....	22
2.5.1.3. Hastalığın Evresi .....	22
2.5.1.4. Artı hastalık .....	26
2.5.1.5. Artı öncesi hastalık .....	27
2.5.1.6. Agresif posterior PR .....	27
2.5.1.7. Eşik hastalık .....	28
2.5.1.8. Eşik Öncesi Hastalık .....	29
2.5.2. Prematüre Retinopatisinde Regresyon .....	29
2.6. Komplikasyonlar .....	32
2.6.1. Refraktif Değişiklikler .....	33
2.6.2. Şaşılık ve Ambliyopi .....	33
2.6.3. Glokom-Katarakt .....	34
2.6.4. Geç Başlangıçlı Retina Dekolmanı .....	34
2.7. Ayırıcı Tanı .....	35
2.7.1. Evre 1-3 Ayırıcı Tanısı: .....	35
2.7.2. Evre 4,5 Ayırıcı Tanısı: .....	35
2.8. Tedavi .....	36
2.8.1. Periferel retinal ablasyon .....	36
2.8.2. Anti-VEGF tedavisi .....	38
2.8.3. Cerrahi Tedavi .....	41
2.9. Hasta Takibi .....	45
2.10. Muayene tekniği .....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	52
4. BULGULAR .....	54
5. TARTIŞMA .....	68
6. SONUÇLAR .....	80
7. KAYNAKLAR .....	82

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde çok önemli yerleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet ERĐİN'e, Prof. Dr. Hüseyin ÖKSÜZ ve Dr. Fikret ÜNAL'a sonsuz sevgilerimi ve saygılarımı sunarım. Bölgemize ve hastanemize çok büyük fayda getiren prematür retinopati tanı ve tedavi merkezini kuran ve eğitimime katkı sağlayan Dr. Emine ALYAMAÇ SUKGEN'e teőekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca eğitimime destek veren ve katkıları olan Dr. Yusuf KOÇLUK'a, Dr. Emine ÇİLOĞLU'na, Dr. Nedime ŐAHİNOĐLU KEŐKEK'e sonsuz teőekkürler.

Beni bugünlere getiren anneme ve babama, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili eőime ve kardeőime sonsuz sevgiler.

## ÖZET

### **Prematüre Retinopatisi Prevelansı ve Prematüre Retinopatisinin Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığı ile İlişkisi**

**Amaç:** Ekim 2013 -Ekim 2014 tarihleri arasında, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Prematür Retinopati Tanı ve Tedavi Merkezi'nde tarama ve takip muayeneleri yapılan bebeklerde prematüre retinopatisi (PR) gelişimi ve PR gelişiminin doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisini araştırmak.

**Yöntem-Gereçler:** 37 ve altı gestasyon haftasının altında doğan 382 bebeğin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları ve göz muayene sonuçları kaydedildi. PR sıklığı, PR nin cinsiyet, doğum ağırlığı ve doğum haftası ile ilişkisi analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 382 prematüre bebek alındı. Bebeklerin 133'ünde (%35) PR görülürken, 249 bebekte (%65) PR saptanmamıştır. PR görülen 133 bebeğin, 77'si (%58) Evre 1, 13'ü (%10) Evre 2, 29'u (%22) Evre 3, 2'si (%2) Evre 4a, 1'i (%1) Evre 4b, 1'i (%1) Evre 5 ve 10'u (%8) APROP olarak tespit edilmiştir. PR'li bebeklerin PR zonları; 9'unda (%7) Zon 1, 59'unda (%45) Zon 2 ve 63'ünde (%48) Zon 3 olarak belirlenmiştir. PR gelişimi düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuçlar:** PR, multifaktöriyel bir hastalıktır. Erken doğan bebeklerde PR görülme oranı %35 dir. Düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası PR gelişimi için en önemli risk faktörleridir.

**Anahtar Sözcükler:** Prematüre retinopatisi, epidemiyoloji, risk faktörleri

## **ABSTRACT**

# **The Prevalence of Retinopathy of Prematurity and Relationship Between Retinopathy of Prematurity Gestational Age and Birth Weight**

**Purpose:** To determine the incidence of retinopathy of prematurity (PR) and the risk factors especially gestational age and birth weight associated with its development.

**Materials and Methods:** A retrospective study was conducted from October 2013 through October 2014 for premature infants who were 37 gestational weeks or younger. Three hundred eighty-two consecutive infants were included in the data analysis. Birth weight and gestational age were evaluated according to the development of RP.

**Results:** PR was detected in 133 babies (35%) of 382 babies; of those 58% had stage 1 disease, 10% had stage 2 disease, 22% had stage 3, 2% had stage 4a, 1% had stage 4b, 1% had stage 5 and 8% had atypical disease. Zone distribution was 7% zone 1, 45% zone 2 and 48% zone 3. Low birth weight and low gestational age was statistically associated with retinopathy of prematurity.

**Conclusion:** PR is known to be a multifactorial disease. Incidence of retinopathy of prematurity in premature infants is 35%. Major risk factors are low gestational age and low birth weight.

**Key Words:** Retinopathy of prematurity, epidemiology, risk factors.

## KISALTMALAR

<b>APROP</b>	: Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi
<b>BLOCK-ROP</b>	: Pan-VEGF Blockade for treatment of Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi tedavisi için Pan-VEGF blokajı
<b>CRYO-ROP</b>	: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için kriyoterapi
<b>ETROP</b>	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için Erken Tedavi
<b>ICROP</b>	: International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması
<b>HIF</b>	: Hypoxia inducible factor
<b>IGF-1</b>	: Insuline-like Growth Factor 1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
<b>İMV</b>	: Invasive Mechanical Ventilation, İnvaziv Mekanik Ventilasyon
<b>İVF</b>	: In Vitro Fertilisation, İn Vitro Fertilizasyon
<b>İVK</b>	: İntraventriküler Kanama
<b>Light-ROP</b>	: Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisini Önlemek için Işığı Azaltma
<b>LİO</b>	: Laser indirect Ophthalmoscope, Laser indirekt oftalmoskop
<b>LPA</b>	: Lisofosfatik asid
<b>LKV</b>	: Lens koruyucu vitrektomi
<b>mfERG</b>	: Multifocal Electroretinogram, Multifokal Elektoretinogram
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterokolit
<b>OIR</b>	: Oksijen endükte retinopati
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>PAF</b>	: Platelet aktivatör faktör
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriosus
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
<b>PR</b>	: Prematüre Retinopatisi
<b>PVL</b>	: Periventriküler Lökomalazi
<b>RDS</b>	: Respiratuar Distres Sendromu

<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen ürünleri
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi



## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil no</u>		<u>Sayfa no</u>
Şekil 1.	Prematüre retinopatisinin patogenezi.....	8
Şekil 2.	Prematür retinopati mekanizması .....	14
Şekil 3.	Prematür retinopatisi zonları. ....	22
Şekil 4.	Evre 1 PR. Demarkasyon hattı.....	22
Şekil 5.	Evre 2 PR. Ridge görünümü .....	23
Şekil 6.	Değişen şiddette evre 3 PR'ye ait fundus fotoğrafları.....	24
Şekil 7.	Subtotal retina dekolmanı .....	25
Şekil 8.	Evre 5 PR. A) Açık-açık total retina dekolmanı; B) Açık-kapalı total retina dekolmanı.....	25
Şekil 9.	Evre 5 PR tipleri.....	26
Şekil 10.	Artı hastalık örneklerini gösteren fundus fotoğrafları.....	27
Şekil 11.	“Pre-plus hastalık” örnekleri. A) Arka kutupta damarlarda normalden fazla kıvrımlanma artışı ile karakterize pre-plus hastalık; B) Başka bir pre-plus hastalık örneği; C) Evre 2 PR ile birlikte pre-plus hastalık .....	27
Şekil 12.	AP-ROP örnekleri. A) Arka yerleşim, belirgin artı hastalık ve orta şiddette proliferatif retinopati; B) Artı hastalık ile birlikte fırçamsı neovasküler proliferasyonun olduğu AP-ROP; C) Başka bir AP-ROP örneği.....	28
Şekil 13.	Eşik hastalık. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. ....	29
Şekil 14.	Gerilemiş PR'ye bağlı retina damarlarında azalma ve ekvator önünde damarsız retina alanı .....	31
Şekil 15.	Periferde damar arkları ve şant damarlar (ok) ile birlikte normal olmayan damar paterni. ....	31
Şekil 16.	Retinovitreal arayüzey değişiklikleri (ok), daha önce aktif PR'nin bulunduğu yerde ince çizgiler şeklinde görülür .....	32
Şekil 17.	Belirgin periferik fibrozis ile birlikte makuler heterotopi. ....	32
Şekil 18.	Agresif posterior PR nedeniyle periferik laser retinopeksi uygulanmış bir bebeğin sağ ve sol gözü.....	38
Şekil 19.	Lens koruyucu vitrektomi giriş bölgeleri .....	43
Şekil 20.	PR evre dağılımı .....	55
Şekil 21.	PR görülen bebeklerin PR Zon dağılımları .....	55
Şekil 22.	Doğum haftasına göre PR varlığı.....	56
Şekil 23.	Doğum kilosuna göre PR varlığı .....	57
Şekil 24.	Doğum haftasına göre PR evresi .....	59
Şekil 25.	Doğum kilosuna göre PR evresi .....	60
Şekil 26.	Doğum kilosuna göre PR zonu .....	62
Şekil 27.	Doğum haftasına göre plus hastalık varlığı.....	63
Şekil 28.	Doğum kilosuna göre plus hastalık varlığı .....	64
Şekil 29.	Doğum haftasına göre tedavi uygulama .....	66
Şekil 30.	Doğum kilosuna göre tedavi uygulama .....	67

## TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo no</u>		<u>Sayfa no</u>
Tablo 1.	Gerilemiş Prematüre Retinopatisi. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of prematurity: the classification of retinal detachment.....	30
Tablo 2.	Doğumdaki gebelik yaşına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı.....	47
Tablo 3.	Farklı ülkelerde günümüzde uygulanan PR takip kriterleri .....	49
Tablo 4.	Bebeklerde görülen PR varlığı, evre ve zonları.....	54
Tablo 5.	PR görülen ve görülmeyen bebeklerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması .....	57
Tablo 6.	PR evre dağılımı.....	58
Tablo 7.	PR zon dağılımı .....	61
Tablo 8.	Plus hastalığın dağılımı .....	63
Tablo 9.	Eşik hastalık dağılımı .....	65
Tablo 10.	PR hastalarında tedavi dağılımı .....	65
Tablo 11.	Tedavi-evre dağılımı .....	66

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür retinopatisi (PR) erken doğan bebekleri yenidoğan döneminde etkileyen, büyük ölçüde engellenebilir görsel sakatlık nedenlerinden biri olmasına rağmen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağının en önemli körlük sebebi olan bir hastalıktır(1). Prematür retinopatisi, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında, yeni retina damarlarının normal olmayan çoğalması ile karakterizedir(2).

Teknoloji çağı olan günümüzde yoğun bakım şartlarının gelişmesi ile çok ağır durumdaki prematür bebekler bile artık yaşatılabilmektedir. Bu durum ise PR gelişimine zemin hazırlamaktadır(3). Bir çok ağır prematür bebeklerde PR gelişmektedir fakat olguların %85'inde kendiliğinden gerileme olmaktadır(4,5). Şiddetli PR gelişen hastalar ancak zamanında yapılan muayene ve tedavi ile kör olmaktan kurtulabilir. Bu sebeple risk altındaki bebeklerin prematüre bebek muayenesinde uzman göz hekimlerince retina taraması ve düzenli takibi yapılmalıdır. Ayrıca her ülkenin kendine öz bir tarama programı olmalıdır. Değişik ülkelerin değişik tarama programları mevcuttur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin ortak görüşü ile 1500 gram veya 30 hafta ve altında doğan bebeklerin PR için taranması önerilmekte, otuz haftanın üzerinde veya 1500-2000 gram arasında olup sistemik hastalık eşlik eden riskli bebekler de tarama kapsamına alınabilmektedir. İngiltere'de ise 1501 gramdan az ve/veya 32 haftanın altında doğan bebeklere PR taraması önerilmektedir. Bazı ülkelerde ise rutin olarak 37 haftadan daha erken doğan bebekler rutin muayene edilmektedir. Ülkemizde ise bu konuda tam bir fikir birliği olmamakla beraber bazı yazarlar 32 hafta ve 1500 gr altında doğan bebeklerin taranmasının gerektiğini belirtirken bazıları ise 34 hafta ve 2000 gr altında doğan bebeklerin taranmasını önermektedirler.

Hastalığın etyolojisi tam olarak net değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla beraber tedavi olanakları geliştirilmiştir ama ileri derecede hastalığa sahip olan bazı hastalarda tedaviye rağmen görme keskinliklerinde azalma meydana gelmektedir. Halen tedaviye ve hastalığı önlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Prematüre bebeklerde, PR gelişsin veya gelişmesin yüksek dereceli kırma kusurları, nistagmus, şaşılık ve bunların sonucunda gelişen ambliyopi sonucu görme azlığı

miadında doğan bebeklere oranla daha fazladır. Şiddetli PR gelişen ve eşik hastalığa ilerleyen bebeklerde daha hafif PR görülen bebeklere göre bu durum daha da yüksek sıklıkta görölmektedir (6, 7, 8, 9, 10). Bu nedenle tüm prematüre bebekler kırma kusurları ve şaşılık açısından altı aylıkken kontrol edilmeli ve gerekli olgularda miadında doğan bebeklerden daha erken dönemde görsel rehabilitasyona başlanmalıdır.

Bu çalışmada kliniğimizde PR açısından tarama ve takip muayeneleri yapılan hastalarda PR gelişimin sıklığı ve PR için risk faktörleri araştırıldı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

PR ilk kez 1942'de Theodore Terry tarafından tanımlanmıştır. Damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde iki taraflı körlük yapması şeklinde tanımlanan PR, 10 yıl içerisinde çocukluk çağı körlüklerinin en sık nedenleri arasında yerini almıştır(11).

1951 yılında Campbell yenidoğanlarda kontrolsüz oksijen desteğinin olumsuz retinal yan etkilerini öne sürmüş ve o yıllarda yapılan klinik deneylerde yüksek dozda ve kontrolsüz oksijen kullanımının PR ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Bu epidemide yaklaşık 7000 bebek kör olmuştur. Deneysel hayvan çalışmalarında da aşırı oksijen kullanımıyla PR benzeri damar değişiklikleri saptanmıştır(12,13). İlk PR epidemisi oksijen kullanımının kontrol altına alınması sonucu önlenmiş ve sonlandırılmıştır. Fakat oksijen kullanımının kesilmesine bağlı olarak yenidoğanlarda atelektazi ve respiratuar distress sendromdan (RDS) ölümler artış göstermiştir(14). 1960 yılında Avery oksijenin kesilmesiyle RDS kaynaklı bebek ölümlerinde artış olduğunu bildirmiştir(15). McDonald ve arkadaşları ise serebral palsi riskinin arttığını bildirmiştir(16).

İkinci ROP epidemisi 1970 ile 1980 yılları arasında görülmüştür. Bu epidemide dikkatli monitarizasyonlu ventilasyon yöntemlerinin geliştirildiği ve 750-999 gr gibi çok düşük doğum ağırlığındaki preterm bebeklerin yaşam oranlarının arttığı görülmüştür(17). Phelps 1950'li yıllarda 1000g altındaki bebeklerin %8'i yaşatılabilirken, ventilatörler, surfaktan, intravenöz beslenme ve diğer gelişmelerle bu gruptaki yaşatılma oranının 1980'lerde %37'ye çıktığını ortaya koymuştur(18). Üçüncü ROP epidemisi ise geçtiğimiz 10 yılda özellikle Latin Amerika, Doğu Avrupa ve Asya ülkeleri gibi orta düzeyde gelirli ülkelerde yaşanmıştır. Bu epideminin muhtemel nedenleri; yetersiz doğum öncesi izlem oranlarının prematüre doğum oranlarında artışa yol açması ve temel yenidoğan bakım koşullarının düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması fakat morbiditeleri önleyecek kalitede bulunmamasıdır(19,20).

Günümüzde imkanların gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerin yaşam oranları giderek artmakta dolayısı ile PR vakalarının sayısı artmakta ve bu da PR patogenezi ve tedavisine yönelik ilgiyi arttırmaktadır.

## 2.2. Epidemiyoloji

İlk epidemi 1948 ile 1954 yılları arasında görülmüştür(21). Bu dönemde yapılan araştırmalar sonucu PR ye yüksek doz oksijenin neden olduğu anlaşılmış ve daha sonra oksijen miktarında kısıtlamaya gidilerek PR insidansı azalmıştır. 1950'lerde çocuk körlüklerinin %50 sine neden olan PR alınan tedbirlerle 1965 yılında körlüklerin %4'üne neden olmuştur(22). 1960 yıllarında çok düşük doğum ağırlıklı bebelerin yaşatılması ile bu oran artmıştır(23,24).

Teknolojik gelişmeler ile muayene yöntemleri daha efektif hale gelmiş, indirekt oftalmoskopun muayenede kullanılması ile beraber PR'nin erken safhaları tanınmaya başlanılmıştır 1970'lerde. Daha önceleri ise PR tanısı hastalık çok ileri evrelerdeyken konulmaktaydı. Bu yüzden 1970'lerden önceki insidans çalışmaları ile sonrasındaki insidans çalışmalarını karşılaştırmak çok sağlıklı olamaz. 1980'lerde Flynn 639 hastayla yaptığı çalışmada düşük doğum ağırlığının PR'nin en önemli etkeni olduğunu belirtmiştir(25). Campbell ve arkadaşları ise yenidoğan YBÜ'de 2958 hastadan hayatta kalan 2484 hastanın 72'sinde akut PR geliştiğini ve bunlardan 60'ının doğum ağırlığının 1500 gr'ın altında olduğunu belirtmiştir(26).

Phelps Amerika'da 1979 yılında PR nedeniyle yaklaşık 546 bebeğin kör olduğunu ve yılda 2100 bebeğin miyopi, şaşılık, körlük ve geç retina dekolmanını içeren skatrisyel değişiklikler nedeniyle etkileneceğini tahmin etmiştir(23).

PR'nin insidansı, klinik seyri ve doğal sürecine ilişkin yararlı bilgiler CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity; CRYO-ROP) çalışmasından elde edilmiştir. 1986 yılında başlatılan bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada (CRYO-ROP) doğum ağırlığı 1251 gr'dan küçük 4099 yenidoğan incelenmiş ve bir veya iki gözde herhangi bir evredeki PR sıklığı % 65.8 olarak bildirilmiştir(27). Cinsiyet, eşik hastalığa ilerlemeyle ilişkili bulunmazken, çoklu doğum ve hastane dışı doğum, ağır hastalık PR gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Yakın geçmişte yapılan çok merkezli prematüre retinopatisinin erken tedavisi "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP)" çalışmasında , doğum ağırlığı 750 gr'ın altında olan yenidoğanların %92.7'sinde, doğum ağırlığı 750-999 gr olanların %75.8'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olan yenidoğanların ise %43.7'sinde PR geliştiği bildirilmiştir(28,29). Doğum ağırlığı 1251 gr'dan az olan

tüm yenidoğanlar için PR sıklığı %68 olarak ifade edilmiştir. Gebelik yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların %89'unda PR saptanırken, 28- 31 hafta gebelik yaşı olanlarda %51.7, gebelik yaşı 32 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda ise %14.2 oranında PR bildirilmiştir. CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarının her ikisinde de PR sıklığı benzer bulunmuş olup, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığı artmaktadır.

Bazı çalışmalarda CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarına göre daha düşük oranlarda PR sıklığı bildirilmiştir(30,31). Bu çalışmalarda düşük sıklık değeri çalışmaya alınan yenidoğan sayısının yetersiz veya az olmasına bağlı olabilir. Yapılan bir çalışmada ise daha yüksek sıklıkta PR geliştiği bildirilmiştir(32). Bu sıklıktaki artışın modern yenidoğan yöntemlerindeki ilerlemelere bağlı olarak ileri derecede immatür yenidoğanların sağ kalım oranlarının artması sonucu olabileceği vurgulanmaktadır.

Ülkemizde PR insidansı ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. Kavuncuoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2005 yılında gördükleri 1500 gramın altında, 32. gestasyon haftasından önce doğan tüm olguları ve risk taşıyan, gestasyon yaşına göre küçük preterm olguları çalışmaya almışlardır. 1379 hastada PR insidansını %23 olarak bildirmişlerdir(33).

Akman ve arkadaşları 37 haftanın altında doğan 801 bebeği PR gelişimi açısından taramışlar ve 32 haftanın altındaki 348 bebeğin 176 (%50.9)'sında PR saptamış ve bunların 41(%11.8)'ini tedavi etmişlerdir. 32-34 gestasyon haftası arasında doğan 335 bebekten 83 (%25) 'ünde PR görülmüş ve bunların ise 11(%3.1)'i tedavi edilmiştir. 34 haftanın üzerinde doğan 98 bebekten 9 (%9.1)'unda PR saptanmış ve bunların tedavi gereksinimi olmamıştır(34).

Yakın zamanda ilimizde bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nden Esen ve arkadaşları muayene edilen 1250 bebeğin 100'ünde (%8) tedavi gerektiren evrelerde PR tespit etmişlerdir(35).

Altunbaş ve arkadaşları 2001 yılında 236 prematür bebeği taramışlar ve 75(%31.8) tanesinde PR geliştiğini belirtmişlerdir. PR saptanan 75 bebeğin %36'sında evre 1, %28'inde evre 2, %32'sinde evre 3 ve %4'ünde evre 4 ve 5 PR tespit etmişlerdir(36)

2003 yılında Ege Üniversitesi'nin yaptığı çalışmada 94 prematür bebeğin 15(%15.95) tanesinde PR saptanmıştır. Bu çalışmada PR gelişen bebeklerin gestasyonel süreleri PR gelişmeyenlere göre daha kısa ve doğum ağırlıkları daha düşük olduğu

görülmüştür(37)

2011 yılında Özbek ve arkadaşları 179 prematür bebeği takip etmişler ve çalışmaya alınan olguların 65'inde (%36.3) çeşitli evrelerde PR saptamışlardır. Olguların %58.4'ünde evre 1, %12.4'ünde evre 2, %27.7'sinde evre 3 ve %1.5'inde evre 5 ROP tespit etmişlerdir(38).

Öner ve ark.'nın çalışmasında takip edilen 306 prematüre olguda %20.9 oranında PR bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1.500 gr üzeri bebeklerde PR %5.8 iken 1.000 gr altı bebeklerde %89.2 olarak saptanmıştır. PR evrelerine göre dağılım ise evre 1 %76.5, evre 2 %20.3, evre 4-5 %3.2 olarak değerlendirilmiştir(39).

Özcan ve arkadaşları 465 bebekten 141'inde (%30.3) PR geliştiğini tespit etmişlerdir ve çalışmalarında düşük doğum ağırlığı ve haftasının, uzun süre ve yüksek düzeyde oksijen tedavisi verilmesinin ve anemi varlığının PR gelişimi için en önemli risk faktörleri olduğu görmüşlerdir(40)

Sönmez ve arkadaşları toplam 199 bebeğin 113'ünde (%56,8) çeşitli evrelerde (Evre 1-3) PR saptamışlardır(41).

Kavurt ve arkadaşları 2012 yılında 765 prematür bebeği 1 yıl izlemişlerdir ve 118'inde(%15.4) çeşitli evrelerde PR geliştiğini görmüşlerdir(42).

Görüldüğü üzere ülkemizde PR epidemiyolojisi açısından birçok çalışma yapılmış çeşitli ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Yine ülkemizde yapılan preterm bebeklerde PR sıklığı ile ilgili yapılan meta analizde, evre III ve üstü PR sıklığının ünitelerde görülme sıklığının %0.6-22 arasında değiştiği ve ortalama PR görülme sıklığının %9.3 olduğu bildirilmektedir(43).

Amerika'da her yıl 1250 gram altında doğan 14.000 ile 16.000 arasında yenidoğanda PR görülmekte ve bunların %9'una tedavi gerekmektedir. Tedaviye rağmen bu çocukların % 3-4'ünde yasal körlük görülmektedir (görme keskinliği < 20/200) (29). İsviçre ve Hollanda'da ise prematüre bebeklerin %3 ile 5'inde körlük oluşmaktadır(44,45).

Chiang ve arkadaşları New York eyaletinde 1996'dan 2000 yılına kadar 1.1 milyon yenidoğanda PR oranını %0.2, bunların laser fotokoagülasyon oranını ise %9 olarak bildirmişlerdir(46)

Elanora M. Lad ve arkadaşları Amerika'da 1997-2005 yılları arasında doğan 34 milyon canlı doğumda PR insidansının %0.17 olduğunu ve 28 günün üzerinde hastanede

kalan prematürelere bu insidansın %15.8'e çıktığını, bu bebeklerin ise %8.18'ine laser fotokoagülasyon yapıldığını bildirmişlerdir(47).

Teed ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada aynı merkezde 25 haftanın altında doğan 79 bebeğin 69'unda (%87) PR gelişimi olduğunu, 25-27 hafta arasında doğan 152 bebekten 95'inde (%62) PR geliştiğini, tip 1 PR'nin ise ilk grupta %23 oranında görülürken ikinci grupta %9 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir(48).

Rahi ve arkadaşları 1985-1990 yılları arasında İngiltere'de PR'ye bağlı çocuk körlüklerinin çocukluk çağı görsel bozukluklarının %5-8'ini oluşturduğunu, 2000 yılında bu oranın %3'e düştüğünü bildirmişlerdir(49,50,51).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise 1991-1995 arasında PR açısından tarama yapılan 538 bebeğin %40.9'unda hastalık saptanırken, 2001-2005 yılları arasında muayene edilen 570 hastanın %23.3'ünde retinopati saptanmıştır.

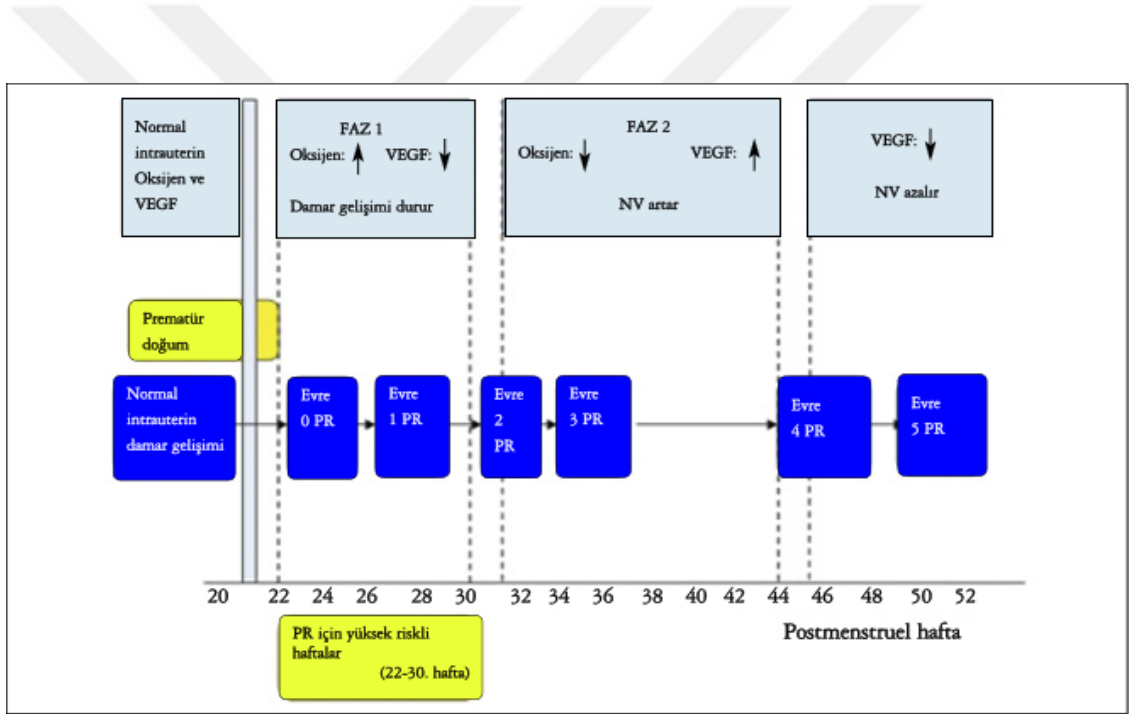
Bir çok gelişmiş ülkede görmeyi tehdit edici retinopati 1000gr üstündeki yenidoğanlarda göreceli olarak günümüzde daha az görülmekle birlikte 750 gr altında doğum ağırlığı olan bebeklerde önemli bir problem teşkil etmeye devam etmektedir. Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Asya gibi orta gelirli ülkelerde ise daha yüksek doğum ağırlıklı ve gestasyon haftalı bebekler körlük riski altındadırlar. Çeşitli çalışmalarda bu durumdan bebeklerin prenatal, perinatal, neonatal ve oftalmik bakım farklılıklarının sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.

Gilbert ve arkadaşları 23 ülkede görmesi 6/60'ın altında olan 4123 hastada yaptıkları araştırma sonucunda PR'ye bağlı görme azlığı veya körlük oranının bir çok Afrika ülkesinde %0 iken Küba'da %38.6 olduğunu bildirmişlerdir(52). Yenidoğan yoğun bakım hizmeti verilen az ve orta gelirli ülkelerde düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılabilirken PR açısından yerleşmiş tarama, takip ve tedavi programlarının olmaması nedeniyle PR potansiyel olarak önlenemez olmasına rağmen önemli bir körlük nedeni haline gelmiştir. Bu durum PR'nin üçüncü epidemisi olarak adlandırılmaktadır. Daha büyük gestasyonel yaşa ve ağırlığa sahip bebeklerde eşik hastalık gelişiyor olması bu ülkelerde tarama kriterlerinin Amerika, İngiltere ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerin tarama kriterlerinden farklı olması gerektiğini düşündürmektedir(53).

## 2.3. Patogenez

### 2.3.1. Normal Damar Gelişimi

Retinal damarlar anne karnında 16. gestasyonal haftada gelişmeye başlar. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları koroidden difüzyon yolu ile sağlanır. Altıncı gebelik haftasında vitreus kavitesi içinde beliren hiyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesinden sorumludur(54,55). 36. gestasyonel haftada nazal ora serrataya ve 40. gestasyonel haftada temporal ora serrataya ulaşır. Prematür infantlarda periferik retina avaskülerdir(54). Normal fetusta retinanın damar gelişimi iki fazda gelişir(Şekil 1).



Şekil 1. Prematüre retinopatinin patogenezini. PR: Prematüre retinopatisi; VEDF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; NV: Neovaskülerizasyon

#### 2.3.1.1. Vaskülogenez Fazı

Vaskülogenez fazı 15 ile 21. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. On beşinci haftadan itibaren hiyaloid arterin adventisiasından köken alan mezenşimal iğsi hücreler,

optik diskten retina periferine ilerler. Işımsal tarzda göç eden bu hücreler, ora serrataya uzanan bir örtü meydana getirir. İğsi hücreler, nöroglial hücrelerdir ve retinanın damarsal yapısının gelişimine kadar geçen süreçte retinanın enerji ihtiyacını karşılamakla görevlidirler. Bu hücreler gelişip endotel hücrelerinin kanalını oluşturur(56).

Retinal vasküler gelişim çeşitli hayvan modellerinde incelenmiştir(57,58,59,60). Vaskülogenezde oluşan primitif vasküler yapı hayvan modelinde detaylı ve güvenilir incelenmiş ve gösterilmiştir(61). Vaskülogenez hipoksiden bağımsız, VEGF ve diğer sitokinlerin (tümör nekroz faktörü (TNF), interlökinler (IL) gibi) salınımına bağlı gerçekleşir.

### **2.3.1.2. Anjiogenez Fazı**

Anjiogenez 18-40. haftalarda gerçekleşirken santral retinada kapiller yüzeyel-derin plexus ve periferik kapiller oluşumu görülür ve fotoreseptör aktivasyonu ile nöral doku gelişimi fizyolojik hipoksiye ve VEGF, IGF-I (insulin-like growth faktor-I), angiopoetin, Tie-2 gibi anjiogenik faktörlerin fizyolojik düzeyde salgılanmasına neden olur(57).

Retinal anjiogenez C57Bl/6 fare retinal anjiyogenez modeli-normoksi koşullarında detaylı ve güvenilir gösterilmiştir(62).

Normal in utero koşullarında kan satürasyonu %70 ve parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) 30 mmHg dır. Anne karnında 3. trimesterde maternal/plasental kaynaklı IGF-I yüksektir ve bebekte oküler kaynaklı olan VEGF aktivasyonu sağlar. IGF-I'in koruyucu ve düzenleyici etkisi önemlidir.

IGF-I endotel proliferasyonu için gerekli olan VEGF endükte Akt ve ERK1/2 mitojen aktive protein kinaz kontrolü yapar, VEGF-bağımlı endotelial gelişmeyi dengeler. P44/42 mitogen-activated protein kinaz VEGF tarafından aktive edilir ve IGF-I reseptörünü regüle eder. Oda koşullarında kan satürasyonu %100 ve PaO<sub>2</sub>: 60-100 mmHg'dır. Prematüre doğan bebek için bu koşullar relatif hiperoksi oluşturmaktadır(63, 64, 65).

Yaşam savaşı veren prematür infant ek oksijen tedavisi/ mekanik ventilasyona tabi tutulduğunda prematüre bebek için yüksek oksijen basıncı ve hiperoksi oksijenin toksik etkisini beraberinde getirmektedir.

Yüksek oksijen basıncı, relatif/ toksik hiperoksi, hiperkapni, cyclooxygenase

(COX) aktivitesin yüksek olması, prostaglandin, nitrik oksid (NO) gibi inflamatuvar ajanların seviyesinin yüksek olması, koroidal/ retinal kan akımının artmasına, kan akımı otoregülasyon gelişiminin baskılanmasına neden olmaktadır(66,67,68).

Toksik oksijenin etkisi ile Faz-I olarak tarif edilen vazobliteratif faz gerçekleşir. Vazobliterasyona yanıt olarak dokuda oluşan hipoksi Faz-II olarak adlandırılan neovaskülarizasyon ile seyreden vazoproliferatif fazı oluşturur.

Faz-I ve Faz-II'nin oluşumunda birçok faktörün yanında oksijen bağımlı faktör VEGF ve maternal kaynaklı Faktör IGF-I önemli rol oynamaktadır(64,65).

### **Faz-I**

Vazobliterasyonu kapsayan hiperoksinin belirleyici olduğu Faz-I 30-32. gestasyonel haftalarda gerçekleşmektedir. Faz-I hipoksik/iskemik retinada vasküler vazobliterasyonu içerir. Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller, reaktif oksijen ürünleri (ROS) endotel hasarına neden olurlar.

Reaktif oksijen ürünlerinin artışı ROS'un peroksidasyon ürünlerinin özellikle tromboksan A2, platelet-activating factor (PAF) ve lisofosfatik asid (LPA) gibi faktörlerin artmasına ve prematüre bebekte majör antioksidatif sistemde etkili ajanların (hemoksigenez-I Cu-Zn süperoksid dismutaz, katalaz, vitamin C ve E ve glutatyon peroksidaz gibi) azalmasına neden olmaktadır ve vasküler yapının hiperoksiye verdiği yanıt, vazokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır.

Hiperoksik ortamda vazojenik faktörler (VEGF, eritropoetin, Hypoxia inducible factor (HIF) gibi) baskılanmaktadır. VEGF eksikliğinde vasküler endotelial apoptosis artmaktadır. Vazokonstriksiyon ve vazobliterasyon sonucunda dokuda hipoksi ortaya çıkmaktadır(69,70).

Oksijen bağımlı faktörlerin yanında Faz-I'de maternal regüle faktörler IGF-I , IGFB3 (IGF-I bağlayan protein),  $\omega$ -3 lipidleri eksiktir ve vasküler yoğunluk gelişimi , vasküler dallanma gelişimi ve nöral retinal gelişim baskılanmıştır. Faz-I'de oluşan oksijen bağımlı ve maternal regüle faktörlerin denge kaybı TNF- $\alpha$  gibi endotel/ sitotoksik faktörlerin çok fazla üretilmesine neden olmaktadır. Faz-I'de vasküler yapılanma duraksamaktadır(71,72).

Oksijen endükte retinopati (OIR) C57BL/6 fare modelinde hiperoksik ortamda PR'nin Faz-I dönemi detaylı ve güvenilir incelenmiştir ve vasküler yapının vazokonstriksiyon ve vazobliterasyon ile birlikte vasküler yapılanmanın duraksadığı

gösterilmiştir(62). OIR modelinde fareye eksojen rekombinant IGF-I verildiğinde, IGF-I seviyesinin artmasına, kilo alımına, matürasyonun hızlanmasına ve OIR nin daha az gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.

Farede elde edilen bu veriler IGF-I substitusyonu ile PR gelişimin baskılanabileceği fikri desteklenmiştir. Prematüre bebekte erken dönemde plazma frozen IGF-I infuzyonu verilmesi veya intravenöz rhIGF-I ve fhIGF-BP-3 rekombinant protein kompleksi vererek serum IGF-I in gestasyonel haftaya uygun olan in utero seviyesine arttırılması prospektif randomize klinik çalışmalarda planlanmıştır(73,74,75).

OIR modelinde PR patofizyolojisinde semaphorinlerin hipoksi-hiperoksi geçiş döneminde rol oynamaktadır. Ekspresyonu nöroglial dokuda gerçekleşen semaphorinler retinal vasküler ve nöronal gelişimde önemli rol almakatadırlar. Özellikle klas 3 semaphorin (Sema3) endotelyal ve tümör hücre yaşamında, proliferasyonunda, apoptosis ve migrasyonda anahtar regülatör olduğu kabul edilmektedir(76). Semaphorinlerin PR'nin patofizyolojisindeki önemi incelenmiştir. Hipoksiye yanıt olarak retinal nöronların, yeni damar ve hipoksik retinal dokuda neovaskülarizasyon oluşumunda kimyasal bariyer oluşturan Sema3 salgılandığı gösterilmiştir(77).

Sema3 rejenerasyonunda proinflamatuvar sitokin IL- 1 $\beta$  etkilidir. Nöron kaynaklı Sema3E OIR modelinde intravitreal enjekte edildiğinde ekstraretinal proliferasyon baskılanırken intraretinal normal vasküler rejenerasyon etkilenmemiştir. Bu bilgiler ışığında semaphorinlerin PR patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir(78).

## **Faz-II**

Vazooblitere hipoksik/iskemik retinada gerekli olan oksijen seviyelerine ve nutritif maddelere ulaşmak amaçlı metabolik eksikliği gidermek için 32-34. gestasyonel haftalarda PR vazoproliferatif evresi olarak tarif edilen Faz-II gelişmektedir(79). Oksijen endükte retinopati (OIR) C57BL/6 fare modelinde relatif hipoksik ortamda PR'nin Faz-II dönemi detaylı ve güvenilir incelenmiştir(80).

Faz-II de patolojik hipoksiye bağlı VEGF, Eritropoetin, angiopotin, FBGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) gibi anjiojenik faktörlerin salgılanması HIF1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  artmaktadır ve retinal neovaskülarizasyon desteklenmektedir. Weidemann ve ark. çalışmasında OIR modelinde astrosit kökenli VEGF sekresyonu daha çok HIF-2 $\alpha$  tarafından regüle edildiği bildirilmektedir(81,82).

Intermedier enerji metaboliti olan suksinatın ve ATP metabolizmasında üretilen

adenozinin anjiojenik faktörlerin ekspresyonunda önemli rol aldığı OIR hayvan modelinde gösterilmiştir(83). Suksinat ve adenozin seviyeleri hipoksik ortamda artar, G-proteine bağlanarak GPR91 reseptörünü aktive ederek vazoproliferasyonu indüklerler(82,83). GPR91 reseptörünün ekspresyonu retinal ganglion hücreleri tarafından sağlanmaktadır ve GPR91, VEGF ve angiopoetin-1/-2 gibi anjiojenik faktörlerinin ekspresyonunu desteklerken antianjiojenik trombospondin-1 ekspresyonunu baskılamaktadır. Hipoksi endükte nöronal metabolik değişikliklerin kontrolü, suksinat gibi intermedier metabolitlerin regülasyonu, PR gibi iskemik doku hasarı içeren patolojilerde yeni tedavi gelişimleri için yol gösterici olabilir(84).

PR Faz-II gelişiminde inflamatuvar mediatörleri önem kazanmıştır. PR gelişen gözlerde postnatal 0-3. günde sistemik interlökin (IL)-6 ve C-reaktif protein seviyelerinin yüksek, nörotrofin-4 ve IL-17 seviyelerinin düşük seyrettiği, postnatal 7-21. gün IL-18 seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür(85). PR olgularında intravitreal 27 sitokin seviyesi taranmış ve özellikle IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, eotaksin, FBGF, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interferon- $\gamma$ -inducible protein-10, COX gibi faktörlerin seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Ayrıca COX-2'nin iskemik retinopatide prostaglandin-2 üzerinden preretinal neovaskülarizasyonun gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(86,87,88). Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) gibi  $\omega$ -3 lipidlerinin trigliseridleri azaltma, nöral dokuyuda kapsayan sitoproteksiyon, oksidatif stres azaltma, inflamasyon baskılama gibi olumlu biyolojik yaptırımları olduğu bildirilmiştir(89,90). Vücutta en yüksek DHA konsantrasyonu retinada görülmüştür(91).

Prematür/immatür doğan bebeklerde  $\omega$ -3 lipid eksikliği bulunmaktadır ve DHA ve EPA substitusyonu ile görme keskinliğinin arttığı bildirilmiştir(92).  $\omega$ -3 lipidlerinin PR ve OIR üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Fareler postnatal 1. günden itibaren  $\omega$ -3 lipid desteği ile beslendiğinde oksijen endükte vazoobliterasyon ve vazoproliferasyonun azaldığı gözlemlenmiştir(93).  $\omega$ -3 lipid desteği sitoprotektif ve anti-inflamatuvar metabolitlerin, özellikle TNF- $\alpha$  supresyonunu sağlayan nöroprotektinlerin ve resolvinlerin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca DHA metaboliti olan 4-hydroxy-DHA'nın VEGF'ten bağımsız vazoproliferasyonu baskıladığı bildirilmiştir(94). Bu tür hayvan çalışmaları sayesinde prematürlere  $\omega$ -3 substitusyonu uygulandığında ciddi PR gelişiminin baskılandığı görülmüştür(95). DHA/EPA substitusyonu PR'ye karşı koruyucu

özellikleri taşısada, geniş klinik prospektif randomize çalışmalara halen ihtiyaç vardır(96).

PR Faz-I döneminde maternal/plasental kaynaklı IGF-I eksikliği PR gelişiminde etkinliğini gösterirken Faz-II de 34. gestasyonel haftada IGF-I seviyelerinin organ ve sistem matürasyonu ile arttığı tespit edilmiştir. Proliferatif retinopati, Faz-II PR, büyüme hormonu antagonisti ekspresyonuna sahip olan transjenik farede veya normal farede somatostatin analogu verilerek büyüme hormonu salınımı baskılandığında, ciddi boyutlarda baskılanmıştır.

Neovaskülarizasyonun büyüme hormonu (GH) etkisi ile baskılanması IGF-I'in inhibisyonu ile gerçekleşir; sistemik IGF-I verildiğinde farede tekrar neovaskülarizasyon geliştiği gösterilmiştir. GH ve IGF-I inhibisyonu esnasında, hipoksi endükte VEGF üretiminin etkilenmemesi, fizyolojik koşullarda IGF-I etkisinin direk VEGF bağımlı olmadığını düşündürmektedir. PR fare modelinde IGF-I reseptör antagonisti verildiğinde VEGF seviyeleri etkilenmeksizin neovaskülarizasyonun baskılandığı görülmüştür(97).

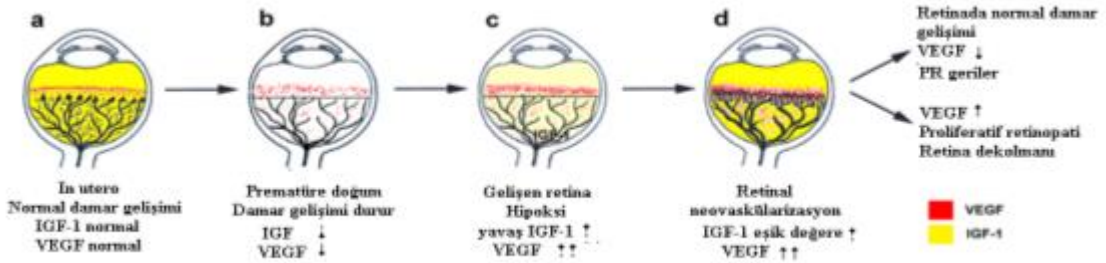
IGF-I retinal neovaskülarizasyonu kısmen VEGF'in p44/42 MAPK aktivasyon kontrolü ile regüle etmektedir. Bu etkileşim IGF-I ve VEGF reseptörleri arasında hiyerarşik etkileşim düzenin belirtisidir. VEGF endükte vazoproliferasyon için gerekli olan VEGF stimülasyonu IGF-I reseptör etkisi ile gerçekleşir. Bu çalışmalar IGF-I'in kontrol edici güce sahip olduğunu VEGF tek başına retinal anjiogenesi indükleyemeyeceğini düşündürmektedir(97,98).

PR'de genetik yatkınlık özellikle VEGF, IGF-I reseptörü, Norrie hastalığı, angiopoetin-2, TNF- $\alpha$  gibi faktörlerde genetik polimorfizm ve PR ile ilişkisi incelenmiş ve VEGF-634G/C polimorfizm PR ile ilişkili bulunmuştur. Diğer faktörlerde PR ile bir asosiyasyon görülmemiştir. Genetik polimorfizmin ve/veya genetik mutasyonların PR gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve çalışmalar genetik polimorfizm ve candidate gene arayışları sürmektedir (99,100,101,102,103,104,105).

### **Özetle;**

Post-menstrüel 32-34. haftalarda görülen bu faz hipoksinin uyardığı retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Bu evre diğer proliferatif retinopatilere benzer. İskemik hale gelen avasküler retinada VEGF üretimi uyarılır. Eğer avasküler retina alanı küçükse, fizyolojik VEGF seviyeleri üretilir ve normal retina damar gelişimi meydana gelir. Eğer avasküler retina alan genişse ve yüksek miktarda VEGF üretiliyorsa, vasküler ve

avasküler retina sınırında, henüz gelişimini tamamlamamış retina damarlarının arterio-venöz (AV) şant oluşturması uyarılır (PR evre 1 ve 2). Gerileme eğer VEGF, AV şanttan avasküler retinaya normal vaskülarizasyonu uyarırsa oluşur. Diğer tarafta çok geniş avasküler retina alanları VEGF miktarını artırır ve AV şanti neovaskülarizasyona çevirir (PR evre 3). VEGF seviyesinin uzun süre yüksek kalması vazodilatasyona ve arka kutup damarlarında kıvrım artışına neden olabilir, iris damarlarında dilatasyona ve rubeozis iridise neden olabilir (artı hastalık). Evre 3 PR'nin kriyoterapi veya laser tedavisi ile tedavisi periferik avasküler retinanın yok edilmesine ve böylece VEGF seviyesinin düşürülmesine yöneliktir (51). VEGF seviyesinin düşürülmesi neovaskülarizasyonun gerilemesiyle ve istenmeyen sonuçların önlenmesiyle sonuçlanır. Retinanın yaygın neovaskülarizasyonu retinanın fibrovasküler proliferasyonuna, skar dokusu oluşumuna ve retina dekolmanına neden olur (PR evre 4 ve 5). PR gelişim mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.(Şekil 2)



Şekil 2. Prematür retinopati mekanizması A. Hellstrom, C. Perruzi, M. Ju, E. Engstrom, A.-L. Hard, J.-Liu, K. Albertsson-Wikland, B. Carlsson, A. Niklasson, L. Sjedell, D. LeRoith, D.R. Senger, L.E. Smith. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct corelation with clinical retinopathy of prematurity. Proc. Natl. Acad. Sci. 2001;98:5804-5808.

### Patogeneizde rol oynayan faktörler

Oksijenden bağımsız faktörler

Oksijene bağımlı faktörler

İnsülin benzeri büyüme

Vasküler endotelial büyüme faktörü (IGF-1) faktörü(VEGF)

Büyüme hormonu (GH) Eritropoetin (EPO)

## 2.4. Risk Faktörleri

### 2.4.1. Oksijenin etkisi

Günümüzde PR gelişimi için ispatlanmış risk faktörleri erken doğum, düşük doğum ağırlığı, komplike yoğun bakım tedavi süreci, uzun süre oksijen tedavisidir(106,107,108,109). 1950'li yıllardaki birinci PR epidemisinin nedeni olarak yüksek doz oksijen tedavisi belgelenmiş ve oksijen miktarındaki azalma ile PR insidansı düşmüştür. Prematür bebeklerin arter kan gazı düzenli ve dikkatli bir şekilde izlenmesine rağmen günümüzde PR halen görülmektedir. PR gelişimi ile oksijen tedavisi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Shoat ve arkadaşları oksijen tedavi süresi veya ihtiyaç duyulan maksimum oksijen konsantrasyonu ile PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır(110). Kinsey ve arkadaşları ise yaptıkları çok merkezli çalışmada oksijen tedavisi ve PR gelişimi arasında ilişki bulmuş olmalarına rağmen PR insidansını PaO<sub>2</sub> (parsiyel arteriyel O<sub>2</sub> basıncı) seviyeleri ile ilişkilendirememişlerdir(111). Flynn ve arkadaşları ise ağırlıkları 500gr ile 1300gr arasında değişen 101 bebekte transkütan oksijen monitörizasyonu ile yaptıkları çalışmada PaO<sub>2</sub>'nin 80mmHg üzerinde kaldığı süreyle PR gelişimi arasında ilişki saptamışlardır(112,113).

Geç dönemde (en az 2 haftadan sonra) ve daha liberal neonatal oksijen uygulamasının etkilerinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif, randomize klinik bir çalışmada eşik öncesi PR hastalığı olan yenidoğanlarda ilave oksijen tedavisinin riski ve etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır(114). PR gelişimi veya şiddetli (eşik) PR a ilerleyiş oranı konvansiyonel oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetride %89-94 satürasyon hedeflenen %48), ek oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetride %96-99 satürasyon hedeflenen %41) oranında tespit edilmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır(114).

Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de PR gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonda oksijen uygulaması yüksek riskli hasta gruplarında PR sıklığında belirgin azalma sağlamış olup (30,115), bu hipotez hala geçerlidir.Eşik PR gelişiminde günümüzde yaygın olarak kabul gören teori, arteriyel oksijen düzeyinde dalgalanmalar olmasıdır(116). Hiperoksi ve

hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen değişiklikleri, artmış total ve patolojik VEGF düzeyleri retinal vaskularizasyonda gecikme ile sonuçlanır(117). Doğumla birlikte monitorizasyona bağlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir(30).

#### **2.4.2. Doğum Ağırlığı ve Gestasyon Yaşı**

PR gelişme riski doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı azaldıkça artar. CRYO- ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, eşik 'threshold' PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak olarak belirlenmiştir(118). Bu çalışmada 1000-1250 gr arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gr dan küçük olan bebeklerin %90'ında çeşitli derecelerde PR saptanmıştır. Evre III PR, 1000-1250 gr arasında olanların %8'inde, <750 gr olanların ise %37'sinde saptanmıştır. Benzer durum doğumdaki gestasyonel yaş için de geçerlidir ve 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, <31 hafta olanlarda ise %30 PR saptanmıştır.

Günümüzde ROP, çok düşük gebelik haftalarında (24- 27 hafta) ve ileri derece düşük doğum ağırlığı (<1000) olan yenidoğanlarda daha sık ve daha şiddetli olarak karşımıza çıkmaktadır(119). Aroe ve ark.'ları yaptıkları çalışmada Pr insidansı %11-60 olarak bulunmuş ve <28 haftalık bebeklerde %60, <30 haftalık %41 oranında bildirilmiştir(120). Yaman ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 1250 gr'ın altındaki bebeklerde eşik hastalık %13.6 oranında görülürken, 1251-1500 arasındaki bebeklerde %8.3 oranında görülmüştür. Doğum ağırlığı 1501 gr'ın üstündeki hiçbir bebekte eşik hastalığın görülmediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, gestasyonel yaşlarına göre 28 hafta ve altındaki bebeklerde eşik hastalık gelişimi %25 iken, 29 hafta ve üstünde %1.3 olarak gözlenmiştir(121).

#### **2.4.3. Hipokarbi-hiperkarbi**

Hiperkarbi de PR gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Hiperkarbi ve hipokarbi atakları ve hipokarbi ile PR'nin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(122,110).

Literatürde PR gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişen çalışmalar da mevcuttur. Lucey ve ark.'ları (123) serebral ve retinal perfüzyonun azaldığı durumlarda PR riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

#### **2.4.4. Işık etkisi**

Işık da oksidatif hasara, endotel hücre ölümüne, anjiojenik bileşikler salınımına yol açabilecek serbest radikal salınımına neden olduğu için muhtemel bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür(124,125,126). Çok merkezli, randomize LIGHT-ROP (Light reduction in preventing retinopathy of prematurity, PR gelişimini önlemek için ışığı azaltma) çalışmasında ise doğumdan sonraki 24 saat içinde ultraviyole ışıktan koruyucu gözlük takılan bebekler ve normal ışık altında kalan bebekler arasında fark saptanmamıştır(127). Buna ek olarak konjenital katarakt nedeniyle opere edilen bir bebekte operasyondan hemen sonra eşik hastalık saptandığı bildirilmiştir. (128) Phelps ve arkadaşları (129) aşırı ışığa maruz kalmanın PR gelişimini hızlandığını ileri sürerken, Reynolds ve arkadaşları (127) ise ortam ışığını azaltmanın PR gelişimini azaltmadığını göstermişlerdir.

#### **2.4.5. Periventriküler –intraventriküler kanama(IVH)**

IVH evre 3 ve 4 ve periventriküler lökomalazi ile PR arasında çok yakın bir ilişki vardır.Bu ilişkinin retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemi, hem de retinal dokunun zedelenmesine neden olmaktadır(130,131).

#### **2.4.6. Transfüzyon**

Kan değişimi ve kan transfüzyonu sırasında kullanılan erişkin tip hemoglobinin fetal hemoglobine göre dokulara daha yüksek oranda oksijen taşıdığı, bu durumun serbest radikal oluşumunu artırarak doku hasarına yol açtığı ve PR gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir(132,133,134,135,136,137). Ayrıca bebeğe verilen kandaki eritrositlerin

yıkımı sonucu açığa çıkan demir ve sonrasında oluşan serbest radikaller de hücrelere toksik etki yapmaktadır.

#### **2.4.7. Vitaminler**

Serbest radikallerin ve oksidatif hasarın PR patogenezinde rol oynadıkları bilinmektedir. Vitamin A ve Vitamin E antioksidan özelliğe sahip vitaminlerdir. Yapılan iki çalışmada A vitaminin plazma düzeylerindeki düşüklük PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Haftada üç kez 10.000 IU intramüsküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eşik PR sıklığı belirgin olarak azalmıştır(138). Prematürelde E vitaminin plazmada normal düzeyin altında olması nedeniyle çeşitli dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş, ciddi seyirli PR gelişimini azalttığı saptanmıştır(139).

#### **2.4.8. Sürfaktan tedavisi**

Sürfaktan tedavisi ile çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin yaşam oranında belirgin artışlar elde edilmiştir. Günümüzde doğum ağırlığı 750-1000 gr arasında olan bebeklerin %70'ten fazlası, 1000-1250 gr arasında olanların ise yaklaşık % 90'ı yaşamaktadır(140). Ancak sürfaktan tedavisinin PR sıklığını arttırmadığı düşünülmektedir(141,142). Diğer yandan çok küçük prematür bebeklerin yaşam oranının artmasının PR sıklığını arttırdığı, fakat uygun tarama ve tedavi protokolleri sayesinde görme kaybının çok azaldığı ileri sürülmektedir(143). Sıklık oranı değişmemiş olsa da yaşam oranını artırması nedeni ile PR'den etkilenen mutlak hasta sayısında artış olmaktadır.

#### **2.4.9. Steroid tedavisi**

Doğum öncesi dönemde steroid kullanımının hem PR sıklığını hem de PR şiddetini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Doğum sonrası dönemde kullanılan steroidlerin PR üzerine etkisi ise, akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi) nedeniyle steroid tedavisi alan hastalarda araştırılmış ve kriyoterapiye giden vaka sayısını azalttığı ileri

sürülmüştür(144).

#### **2.4.10. Preeklampsi**

Preeklampsinin PR gelişimine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Seiberth (145) ve Purohit (146) fetus olgunlaşmasının toksemide hızlandığını ve PR'nin daha az görüldüğünü bildirirken, Shah (147) daha küçük gestasyon haftasında, daha düşük ağırlıklı olarak doğdukları için tokseminin PR insidansını arttırdığını öne sürmüştür. Zayed (148) ve arkadaşları ise maternal gestasyonel hipertansiyon hikayesi olan 76 bebekte ilk muayenede aynı gestasyon haftasındaki bebeklere göre daha geniş avasküler alanlar görülmesine rağmen PR şiddeti ile maternal gestasyonel hipertansiyon arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir.

#### **2.4.11. Yardımcı üreme teknikleri**

Yardımcı üreme teknikleri yoluyla meydana gelen gebelik sonucu doğan bebeklerde PR'nin eşik hastalığa ilerleme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (149) .Yardımcı üreme tekniklerinden in vitro fertilizasyon (İVF) ile doğan bebeklerde ise diğer tekniklere göre PR'nin eşik hastalığa ilerleme oranı daha fazla saptanmıştır (150) . Minasian (151) ise İVF yoluyla doğan bebeklerde daha yüksek doğum ağırlığı ve daha büyük gestasyon haftasında tedavi gerektiren hastalık gelişebileceğini bildirmiştir.

#### **2.4.12. Genetik faktörler**

Aynı klinik özelliklere sahip olan prematüre bebeklerin bir kısmında PR ilerlerken, bazılarında PR gerilemektedir. PR gelişmesinde, prematürelilik ve çevresel faktörlerin yanısıra kuvvetli bir genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Bilinen ve bilinmeyen genetik olmayan bütün faktörler ayırt edildiğinde PR için %70 oranında genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir(152).

Siyah ırktan olan bebekler ileri evre PR açısından beyaz ırka göre daha düşük bir risk altındayken, Asyalı bebeklerde PR daha ağır seyretmektedir. Alaskalı bebeklerde ise Asyalı, beyaz veya siyah ırka göre daha sık eşik PR görülmektedir. Bütün bunlar da etnik

ve genetik faktörlerin PR sıklığı ve ağırlığında önemli rol oynadığını göstermektedir(99).

Genetik yatkınlık açısından en önemli aday genler arasında anjiyogenezde önemli rolü olan VEGF, IGF-1, Norrie Hastalığı, eNOS genleri bulunmaktadır ancak şu ana kadar herhangi birisiyle PR arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır(99,153).

Genetik faktörlerin PR ile olan ilişkisi halen araştırılmaktadır. Norrie hastalığı, ailevi eksüdatif vitreoretinopati, PR benzeri klinik tablolar oluşturan hastalıklardır(99). Ailevi eksüdatif vitreoretinopatide görülen FZD4 gen mutasyonlarının şiddetli PR gelişen beyaz bebeklerin %3'ünde bulunduğu düşünülmektedir(154). Bazı yazarlar Norrie hastalık geni ve şiddetli PR arasında ilişki saptamışlardır(155, 156, 157, 158, 159). Norrie gen ürününün retinal gelişim sırasında nöronal ve retinal anjiogenez bağlantıları için tanıma sinyalleri sağladığı düşünülmektedir(160). Yapılan bir çalışmada şiddetli PR geliştiren çocuklarda Norrie hastalığı geni bozukluğu %3 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu gen bozukluğu saptanmamıştır(159). Başka bir çalışmada ise şiddetli PR gelişimi ile Norrie gen polimorfizmi arasında ilişki gösterilememiştir ve polimorfizm bulunmasının hastalık patogenezinde önemli bir rolü olmayabileceği öne sürülmüştür(104).

#### **2.4.13. Diğer faktörler**

Siyanoz, apne, sepsis, RDS, invaziv mekanik ventilasyon (İMV), bronkopulmoner displazi, konvülsiyon, septisemi, in utero hipoksemi, anemi, nekrotizan enterokolit ve patent duktus arteriosus (PDA) PR ile ilişkili diğer sağlık faktörleri olarak bildirilmiştir.

### **2.5. Klinik**

#### **2.5.1. Sınıflandırma**

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) grubu sınıflandırmayı ilk olarak 1984 yılında 4 parametreye göre yapmıştır:

- Yerleşim alanı,
- Tutulum miktarı,
- Vasküler proliferasyon evresi ve

- Artı hastalık varlığı

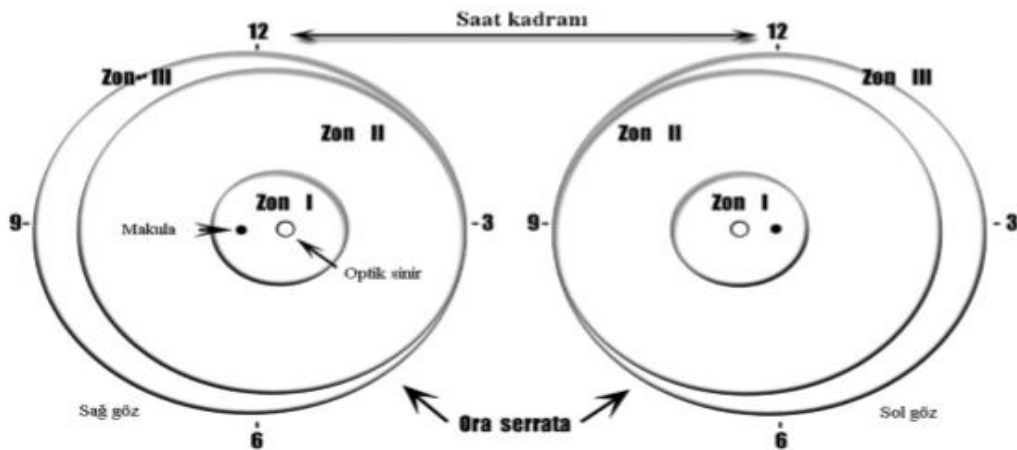
1987 yılında cerrahi tekniklerin gelişimine bağlı olarak ROP'ta ileri evrede oluşabilen dekolmanın sınıflanmasını ayrıntılı olarak tanımlamak için ikinci bir uluslararası komite toplanmıştır(161). 2005 yılında toplanan ICROP ise; agresif posterior PR, artı öncesi (pre-plus) hastalık tanımı ve zon 1'in sınırlarına açıklık kazandırmıştır(5).

### 2.5.1.1. Yerleşim alanı

**Zon 1 (Arka Kutup, İç Bölge):** Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında bir alandır. 60°'lik bir kavis oluşturur. Pratik bir yaklaşım olarak 25 veya 28 D'lik bir lensin kenarı optik disk nazaline gelecek şekilde yerleştirilerek temporalde zon 1 sınırı belirlenebilir.

**Zon 2:** Merkezi optik diskte olan ve nazalde ora serrataya tanjansiyel olarak geçen dairedir. Zon 1 periferik sınırından bir daire şeklinde nazalde ora serrataya temporalde ise anatomik ekvatora uzanır.

**Zon 3:** Zon 2 temporalinde kalan hilal şeklindeki kısımdır. Diskten en uzakta olan ve en son damarlanan bölgedir. Bir gözde vaskülarizasyonun zon 3'e ulaştığı söylenmeden önce en nazalde kalan 2 saat kadranı alanda ROP olmadığından ve damarların ora serrataya ulaştığından emin olunmalıdır. Nazal retinanın tamamen vaskülarize olduğu gözler vaskülarizasyon temporalde henüz üçüncü bölgeye ilerlememişse bile üçüncü bölge olarak kabul edilirler (Şekil 3).



**Şekil 3. Prematür retinopatisi zonları. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006; 117:572-576.**

### **2.5.1.2. Tutulum Miktarı**

Hastalığın yayıldığı alan 1-12 arası saat kadranı veya 30°'lik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir.

### **2.5.1.3. Hastalığın Evresi**

PR gelişimi öncesinde prematüre bebekte retina damarlanması tamamlanmamıştır. PR'nin, damarlanmış ve damarlanmamış retinanın kesişim bölgesindeki normal olmayan vasküler cevabı tanımlamak için kullanılan 5 evresi vardır. Bir gözde aynı anda birden fazla PR evresi bir arada bulunabileceğinden evreleme, mevcut olan en ileri bulgu esas alınarak yapılmalıdır. Bununla birlikte muayenenin tam olarak kaydedilmesi için evrelerin yaygınlığı saat kadranı olarak belirlenmelidir.

**Evre 1 (Demarkasyon Hattı):** PR'nin ilk patognomonik oftalmoskopik bulgusudur. Anterior avasküler retinayı posterior vasküler retinadan ayıran düz beyaz bir çizgi olarak görülür. Damarlardaki anormal dallanma yada açılanma bu çizgi şeklindeki hatta kadar ilerler (Şekil 4).



**Şekil 4. Evre 1 PR. Demarkasyon hattı**

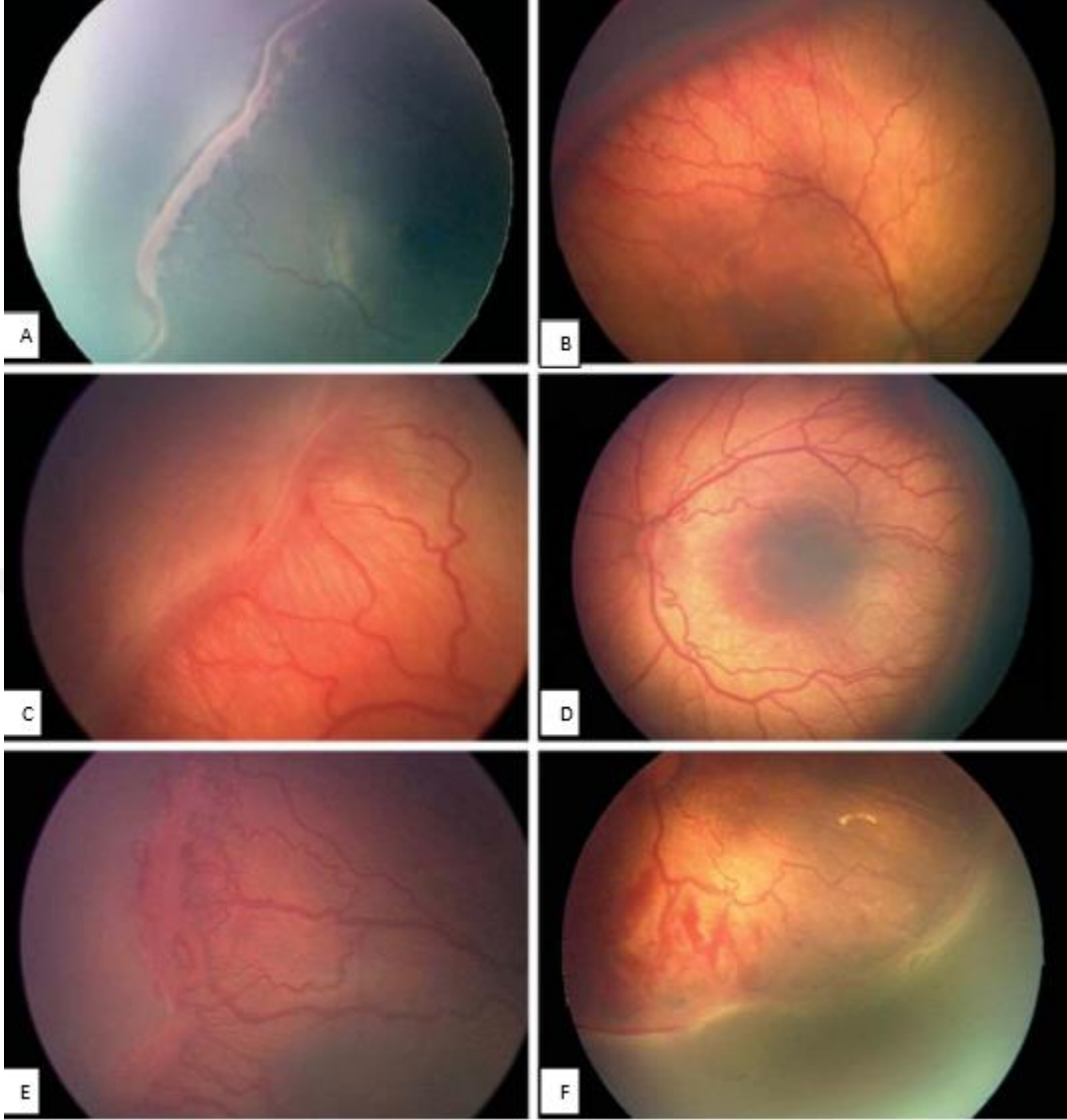
**Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge):** Evre 1'deki demarkasyon hattı büyür, yükseklik, genişlik kazanır, bir hacim kaplar ve göz içinde sentripedal uzanım gösterir. Kenarı pembe veya beyaz olabilir, damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir. Küçük yeni damar yumakları kalkık kenar gerisinde yerleşebilir ve buna patlamış mısır lezyonları görünümü denir fakat bunlar kenara yapışık değildirler (Şekil 5). Kenar yüzeyinden fibrovasküler büyüme olmayışı bu evreyi evre 3'ten ayırır.



Şekil 5. Evre 2 PR. Ridge görünümü

**Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon):** Kenar yüzeyinden fibrovasküler büyüme vardır. Kalkık kenarın arka ve iç kenarının devamında yer alır(Şekil 6).

Proliferasyon arttıkça kenar yüzeyinde pürüklü bir görünüm yaratır. Retina yüzeyinden kalkık retinal damarların varlığı tek başına retina dekolmanı oluşturmaz, fakat vitreus traksiyonu varlığını gösterir. Evre 3'ün şiddeti; vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler dokuya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere ayrılır.



**Şekil 6. Değişen şiddette evre 3 PR'ye ait fundus fotoğrafları. A) Evre hafif 3 PR; B) Orta şiddette evre 3 PR, ridge'in arkasına uzanan parmakçı çıkıntılar mevcut; C) Orta şiddette evre 3 PR; D) Orta şiddette evre 3 PR, ridge'in arkasında vitreye infiltre olan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon; E) Ağır evre 3 PR, vitre içine belirgin neovasküler doku infiltrasyonu; F) Ağır evre 3 PR, vitreye infiltre olmuş fibrotik proliferasyon. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)**

**Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı):** Bu evre iki alt gruba ayrılır.

**Evre 4A:** Retina dekolmanı ekstrafovealdır. Genelde bu dekolmanlar ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitre traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Eğer arka kutba doğru bir yayılım yoksa prognoz anatomik ve görsel açıdan göreceli olarak daha iyidir ve sıklıkla makula fonksiyonunu etkilemeden bu periferik dekolman alanları kendi kendilerine yatışırlar(Şekil 7).

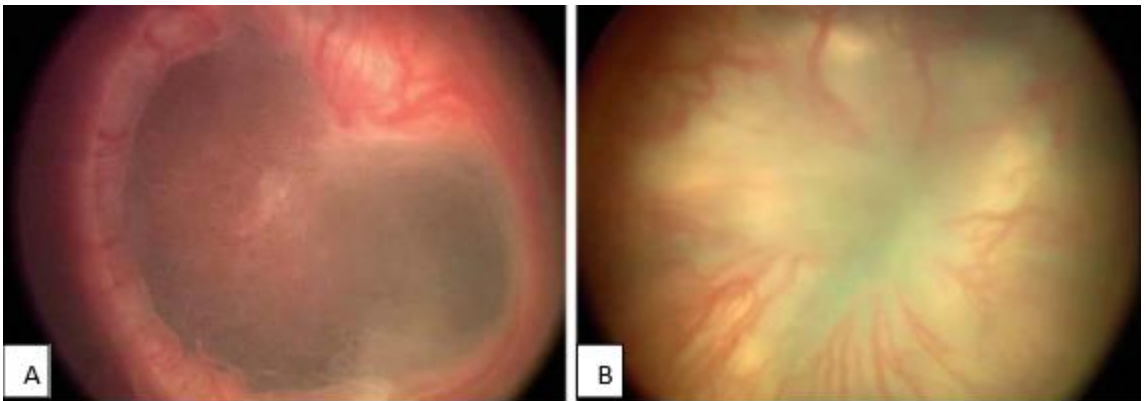
**Evre 4B:** Retina dekolmanı foveayı içerir. Fovea tutulumu olduğundan görsel

prognozu kötüdür. Bu evre 4A'nın yayılımını izleyerek yada optik diskten zon 1'e, 2'ye ve 3'e doğru katlantı şeklinde yayılarak meydana gelebilir.

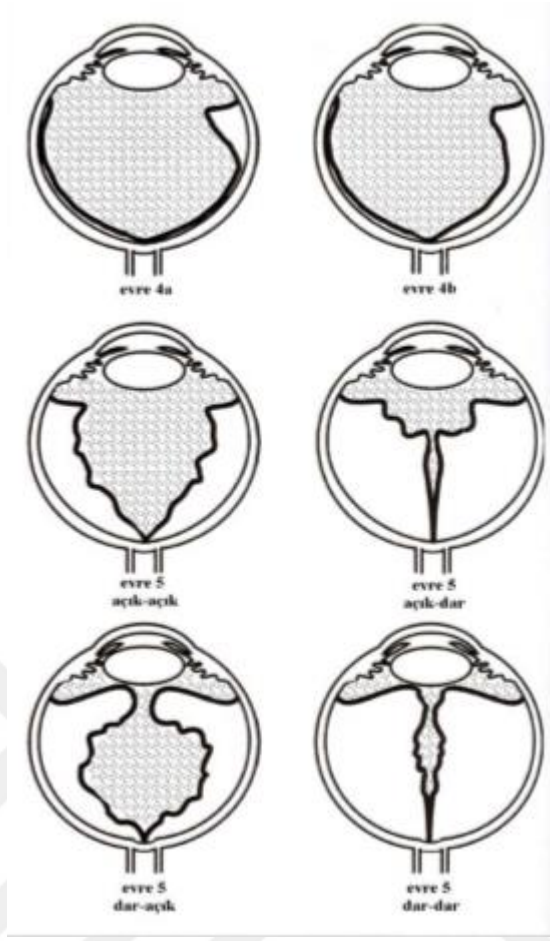


Şekil 7. Subtotal retina dekolmanı. A) Evre 4A PR; B) Evre 4B PR; C) Evre 4B PR ve temporal dragging. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

**Evre 5 (Total Retina Dekolmanı):** Huni şeklinde görünüm vardır. Huni ön ve arka bölümlere ayrılır ve huninin ön ve arka bölümünün açık yada kapalı olmasına göre de dört alt gruba ayrılır. Eğer hem önde hem de arkada açıksa konkav bir şekli vardır ve optik diske kadar uzanır. Hem önde hem de arkada darsa dekole retina lensin hemen arkasında yer alır. Daha seyrek görülen üçüncü bir tip ise huninin önde açık arkada dar olduğu tiptir. En az görülen huni tipi ise önde dar arkada açık olan tiptir (Şekil 8-9). Dekolmanın tipi ultrasonografi (USG) ile belirlenebilir.



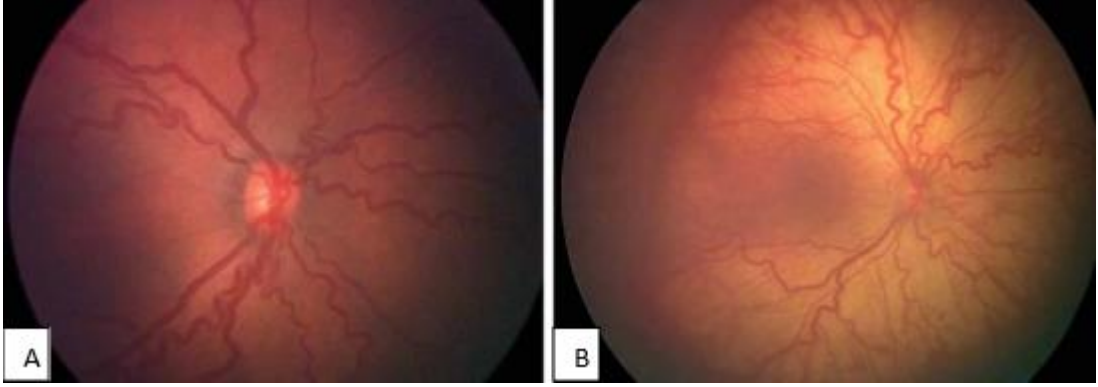
Şekil 8. Evre 5 PR. A) Açık-açık total retina dekolmanı; B) Açık-kapalı total retina dekolmanı. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)



Şekil 9. Evre 5 PR tipleri

#### 2.5.1.4. Artı hastalık

PR'nin akut fazlarında, anormal gelişmekte olan damarların sınırındaki damar yetmezliği, periferik retina damarlarının genişlemesine ve kıvrımlanma (tortüozite) artışına, iris damarlarında dolgunlaşmaya, pupiller rijiditeye ve vitreus bulanıklaşmasına (haze) yol açar. Bu bulgular ICROP tarafından ilerleyici vasküler hastalık olarak tanımlanmıştır. “**Plus hastalık**”, kanın periferik vasküler şantının arka kutupta venöz genişleme ve arteriyel kıvrımlanma artışına yol açacak kadar şiddetli olması durumunda ortaya çıkar (Şekil 10). Plus hastalık, hızlı ilerleyen PR'nin temel bulgusu olup, ROP evresini gösteren numaradan sonra artı işareti konulmasıyla tanımlanır (Plus +)(114,161,162).



**Şekil 10. Artı hastalık örneklerini gösteren fundus fotoğrafları. A) Arka kutupta arterlerde kıvrımlanma artışı ve venlerde genişlemenin olduğu artı hasralık örneği; B) Artı hastalık ile birlikte PR. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)**

#### 2.5.1.5. Artı öncesi hastalık

Arka kutup damarlarında normale göre daha fazla venöz genişleme ve arterioller kıvrım artışı vardır fakat bunların varlığı artı hastalık tanısı için yetersiz ise buna artı öncesi hastalık adı verilir (Şekil 11). Artı öncesi hastalık varlığında evrenin yanına artı öncesi hastalık yazılır. Bu değişiklikler zaman içinde artı hastalığa ilerleyebilir.



**Şekil 11. “Pre-plus hastalık” örnekleri. A) Arka kutupta damarlarda normalden fazla kıvrımlanma artışı ile karakterize pre-plus hastalık; B) Başka bir pre-plus hastalık örneği; C) Evre 2 PR ile birlikte pre-plus hastalık. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)**

#### 2.5.1.6. Agresif posterior PR

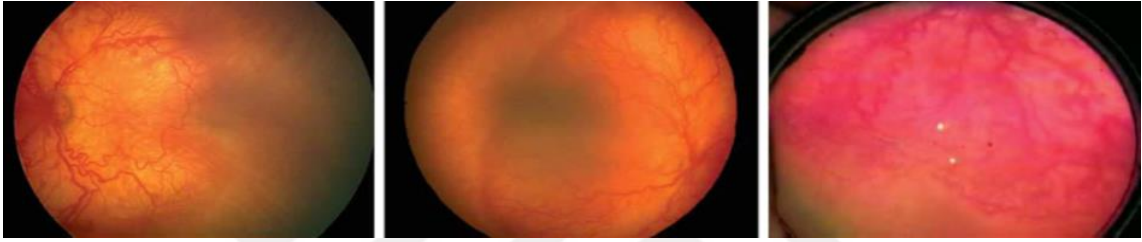
Nadir görülen, hızlı ilerle en, şiddetli PR biçimi agresif posterior PR olarak tanımlanır. Daha önceleri ‘Tip I PR’ veya ‘Rush Hastalığı’ olarak adlandırılmıştır. Hızla tedavi edilmez ise evre 5’e ilerler. Bu gruptaki hastaların özellikleri ;

- Posterior yerleşim göstermesi,

- Artı hastalığın belirginliği ve
- Ridge'in olmamasıdır.

En sık zon 1'de görülmesine rağmen zon 2 posteriorunda da görülebilir. Gelişiminin erken döneminde, tüm arka kutup damarlarında periferik retinopatiyle orantısız bir genişleme ve kıvrım artışı görülür. Arteriol ve venül ayırımı zorlaşmaktadır. Vasküler ve avasküler retina sınırında kanamalar olabilir (Şekil 12).

Neovaskülarizasyonlar kalkık kenarın posteriorunda kabarık olarak yayılmak yerine düz bir şekilde yayılırlar. Neovaskülarizasyonları ayırt etmek için 25 veya 28 D lens yerine 20 D lens kullanmak yardımcı olabilir.

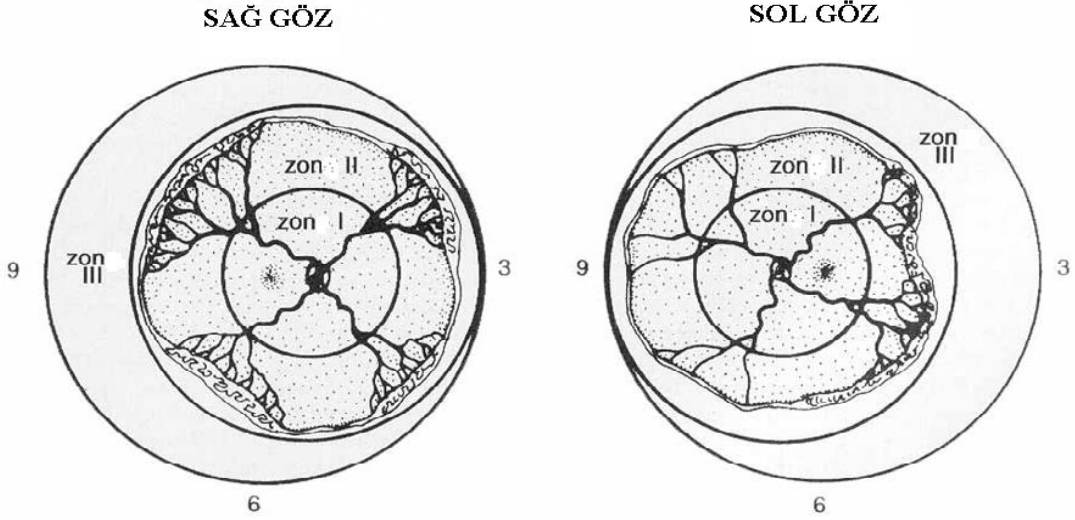


Şekil 12. AP-ROP örnekleri. A) Arka yerleşim, belirgin artı hastalık ve orta şiddette proliferatif retinopati; B) Artı hastalık ile birlikte fırçamsı neovasküler proliferasyonun olduğu AP-ROP; C) Başka bir AP-ROP örneği. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

#### 2.5.1.7. Eşik hastalık

Tedavi endikasyonlarını belirleyebilmek üzere, prematüre retinopatisi için kriyoterapi (CRYO-ROP) çalışma grubu 'Eşik Hastalığı' tanımlamışlardır(4).

Zon 1 veya 2'de ardışık beş saat kadranı veya ayrı ayrı bölgelerde toplam sekiz saat kadranı evre 3 ve artı hastalık bulunması eşik hastalık olarak adlandırılır (Şekil 13). Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde tedavi edilmelidir.



Şekil 13. Eşik hastalık. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988;106:471-479

#### 2.5.1.8. Eşik Öncesi Hastalık

Prematüre retinopatisi erken tedavi çalışma grubu (ETROP); 'Eşik Öncesi Hastalığı' iki gruba ayırarak tanımlamışlardır(28).

Tip 1 (yüksek riskli eşik öncesi hastalık).

- Zon 1'de artı hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya artı hastalığın eşlik etmediği evre 3.
- Zon 2'de artı hastalıkla birlikte olan evre 2 veya 3
- Tip 2 (düşük riskli eşik öncesi hastalık).
- Zon 1'de artı hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya 2.
- Zon 2'de artı hastalığın olmadığı evre 3.

#### 2.5.2. Prematüre Retinopatisinde Regresyon

PR gerilemesi tipik olarak postmenstrüel 38-39. haftalarda başlar ve evrenin gerilemesi ve/veya retina damarlarının daha periferik bölgelere ilerlemesi ile karakterizedir(163). Gerilemeye başladığında bulgular şu şekildedir:

- Demarkasyon hattı önündeki retinaya eldiven parmağı şeklinde ince damarlar ilerler.

- Damarlardaki kıvrımlanma ve genişleme azalır.
- Başlangıçta opak olan damarsız retina saydamlaşır, alttaki koroid damarları belirginleşir.

PR'nin her evresinde gerileme görülebilir. Retinopati kendi seyrini izledikten sonra gözün göreceli olarak kararlı durumuna “gerilemiş PR” denir. Uluslararası PR Sınıflandırma Komitesi, PR geriledikten sonra kalan değişiklikleri retina periferini ve arka kutbu etkileyen değişiklikler olmak üzere ikiye ayırmış ve her iki bölgedeki değişimleri damarsal ve retinal değişiklikler olarak iki alt bölümde sınıflandırmıştır(161). Hastalığın gerilediği evreye göre Tablo 1'deki bulgular ortaya çıkabilir.

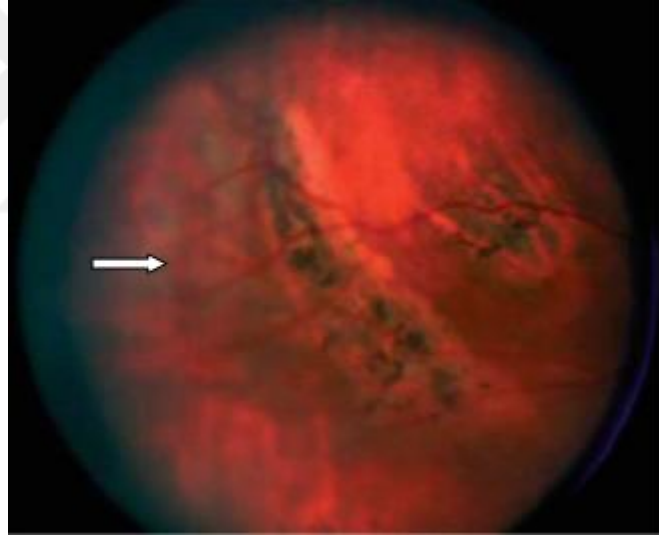
**Tablo 1. Gerilemiş Prematüre Retinopatisi. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of prematurity: the classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987;105:906–913**

<p><b>PERİFERİK DEĞİŞİKLİKLER</b></p> <p><b>Vasküler</b>            Periferik retinanın avasküler kalması            Retinal damarların nondikotom dallanması            Çevresel bağlantıları olan vasküler arklar            Telenjektatik damarlar</p> <p><b>Retinal</b>            Pigmenter değişimler            Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri            İnce retina            Periferik katlantılar            Retinaya bağlantısı olan veya olmayan vitre membranları            Lattis benzeri dejeneresans</p>
<p><b>POSTERİÖR DEĞİŞİKLİKLER</b></p> <p><b>Vasküler</b>            Damarlarda kıvrım artışı            Temporal arkdaki kan damarlarının düzleşmesi            Ana temporal artan insersiyon açısında anormal daralma yada genişleme</p> <p><b>Retinal</b>            Pigmenter değişimler            Makulada distorsiyon ve ektopi            Makula bölgesinde retinanın çekilmesi ve katlanması            Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri            Vitre membranları            Retinanın disk üzerine çekilmesi</p>

Retinopatinin akut fazı ne kadar ağır ise hastalık skatrisiyel faza geçtiğinde gerilemeye ait değişiklikler de o kadar ağır olur. Gerileme sürecinde görülen başlıca değişiklikler, retinal avaskülarite, damarlarda normal olmayan dallanma, damarsal arklar ve telenjektatik damarlardır (Şekil 14-15). Pigmenter değişiklikler genellikle hafiftir ve genellikle kan damarları boyunca, altındaki pigment epitelinde ve avasküler retinada geniş hipo veya hiperpigmentasyon alanları şeklindedir.



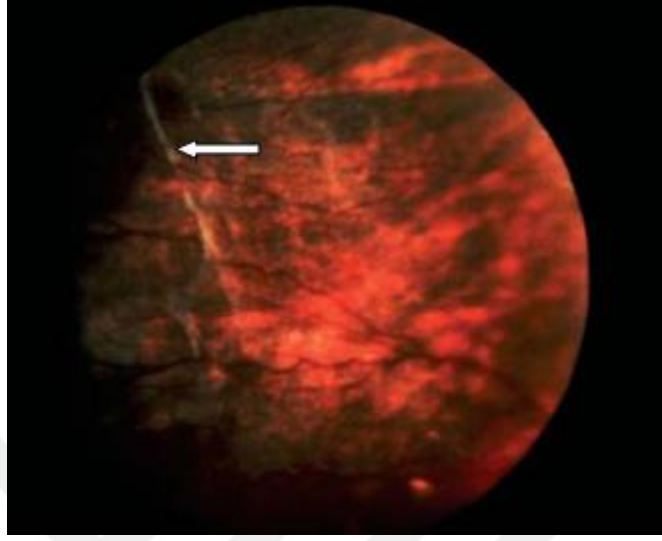
**Şekil 14. Gerilemiş PR'ye bağlı retina damarlarında azalma ve ekvator önünde damarsız retina alanı. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)**



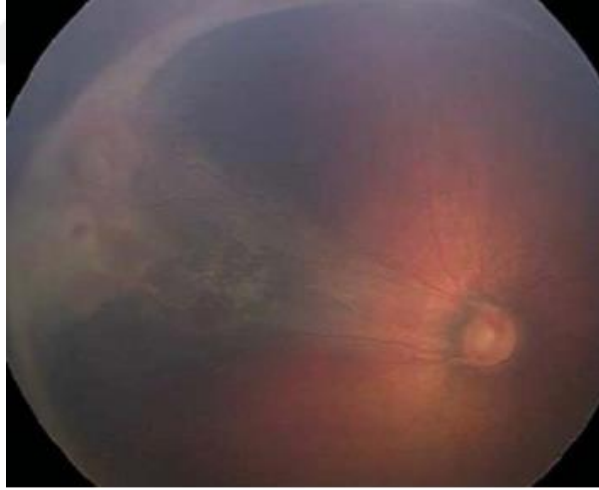
**Şekil 15. Periferde damar arkları ve şant damarlar (ok) ile birlikte normal olmayan damar paterni. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)**

Dairesel retinovitreal arayüzey değişiklikleri ince çizgiler ya da daha belirgin ridgeler şeklinde olabilir (Şekil 16). Genel olarak periferik değişiklikler ne kadar ağır ise arka kutup değişiklikleri de o kadar ağırdır. Arka kutupta görülen traksiyonel değişiklikler, foveada minör distorsiyondan sıklıkla retinanın optik disk üzerine sürüklenmesi ile birlikte olan büyük retina damarlarında belirgin yer değişikliğine kadar değişen geniş bir spektrumda olabilir (Şekil 17). Sonunda, gerileyen PR'nin geç

komplkasyonu olarak traksiyonel ve yırtıklı, nadiren de eksudatif retina dekolmanı gelişebilir.



**Şekil 16.** Retinovitreal arayüzey değışiklikleri (ok), daha önce aktif PR'nin bulunduğu yerde ince çizgiler şeklinde görülür. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)



**Şekil 17.** Belirgin periferik fibrozis ile birlikte makuler heterotopi. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

## 2.6. Komplkasyonlar

Prematüre bebeklerde, miyopi, şaşılık, ambliyopi, glokom, katarakt, band keratopati, periferik retina yırtığı ve retina dekolmanı gibi geç dönem komplkasyonları

bildirilmektedir(164).

### **2.6.1. Refraktif Değişiklikler**

Miyopi prematür bebeklerde bildirilen en sık refraktif bozukluktur ve sıklığı %6-9 arasında bildirilmiştir(165).

Prematüre bebeklerde miyopi oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Globun aksiyel uzunluğunun (AL) artması, kornea yarıçapının (CR) azalması, ön kamara derinliğinin (AC)azalması ve lens kalınlığının (LT) artması, miyopi gelişiminde suçlanabilecek olası mekanizmalardır.

PR'li miyopik erişkinlerde miyopinin mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, ortalama kırma kusuru -5.23 diyoptri (D), AL 24.43 mm, CR 7.45 mm, and AL/CR oranı 3.28 olarak bulunmuştur(166). Bu bulgulara bakıldığında AL'nin miyopi derecesine göre beklenenden az olduğu ve CR'nin de küçük olduğu görülmektedir. AL/CR oranı ise normal zamanında doğmuş erişkinlerinki ile aynı bulunmuştur. Bu bulgular, PR'li erişkinlerde miyopiden en fazla sorumlu olan kırıcı unsurun azalmış CR (artmış kornea eğriliği) olduğunu düşündürmektedir. Normal zamanında doğmuş erişkinlerde ise miyopinin en önemli nedeninin artmış AL olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada PR'nin şiddeti ile miyopi insidansı arasındaki ilişkiye bakıldığında, bölge I ve II'de PR saptanan bebeklerde %44-45 oranında miyopi gelişirken, daha hafif PR'li bebeklerde miyopi insidansı %13 olarak bildirilmiştir(167). Yani myopi gelişimi PR şiddeti ile bağlantılıdır. 6 yaşındaki ROP'lu çocuklar değerlendirildiğinde yüksek riskli eşik öncesi PR'si olan çocukların %50'sinde 1.00 D ve daha üzeri değerlerde astigmatizm saptanmıştır(168).

### **2.6.2. Şaşılık ve Ambliyopi**

Prematüre bebeklerde %13-29 oranlarında şaşılık bildirilmektedir(169). Strabismus oranı ileri evreli olanlarda ve posterior yerleşimli olanlarda daha sıktır. Hayatın ilk on yılında şaşılıkta düzelme olabileceğinde başlangıçta konservatif davranılmalıdır. Maküladaki ektoptik lokalizasyon yalancı şaşılığa yol açabilir. Yüksek riskli eşik öncesi hastalığı olan PR'lu çocukların çoğunda hayatın ilk 6 yılında herhangi bir zamanda şaşılık

gelişebilmektedir(170) Prematürelde görülen ambliyopi nedenleri arasında izoametropi, anizometropi, şaşılık ve nistagmus sayılabilir.

### **2.6.3. Glokom-Katarakt**

İleri evre ROP'u olan bireylerde %30 glokom geliştiği bildirilmiştir(171). Erişkin dönemde pupilla ve siliyer blok kaynaklı glokom görülebilir(172). Bu hastalarda lens kalınlığında artış olması pupilla bloğu mekanizmasında rol oynayabilir. İlerleyici yüksek miyopi kalın bir lensin açıda kalabalıklaşmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Bu olgular miyotiklere ve topikal steroidlere iyi yanıt verirler(173). Gerektiğinde laser iridotomi uygulanabilir. İridotomi yetersiz kalırsa pars plana yoluyla veya limbal yolla lensektomi yapılabilir(171). PR'li bireylerde katarakt primer olarak da gelişebilir çünkü bu bireylerde normal fizyoloji bozulmuştur. CryROP çalışma grubunun bir yıllık izlem sonucuna göre katarakt görülme oranı %0.3 olarak bildirilmiştir(174). Bu oran, ağır PR'li bebeklerde daha yüksek olabilmektedir. Tedavi edilmemiş PR'li gözlerde erişkin dönemde katarakt oranı %83.7 olarak bildirilmiştir(9)(165). Aynı çalışmada glokom oranı %16.3 iken, kapalı açılı glokom oranı %7, açık açılı glokom oranı %5.8 ve neovasküler glokom oranı %3.5 olarak bildirilmiştir.

### **2.6.4. Geç Başlangıçlı Retina Dekolmanı**

Çocukluk ve ergenlik döneminde retina dekolmanı gerilemiş PR'nin bir komplikasyonudur(175). Anormal periferik vasküler değişiklikler, periferik retinada avasküler alanlar bulunması, temporal damar arklarında düzleşme, damarlarda kıvrım artışı, retina pigment epitel değişiklikleri bulunan gözler geç başlangıçlı retina dekolmanı için risk taşıyan gözlerdir(161). Özellikle PR'li erişkinlerde meydana gelen regmatojen retina dekolmanı tedavisi düzensiz yırtıklar, atrofik periferik retina ve vitreoretinal ara yüzey anomalileri yüzünden oldukça zordur. Vitre bazını destekleyen geniş elemanlarla band serklaj yapılması veya band serklaj ile vitrektomi kombinasyonu cerrahi başarıyı artırabilir.

## 2.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıları PR nin evresine göre değişiklik gösterir. Erken evrelerde periferik retina vasküler değişiklikler yapan ve traksiyon yapan hastalıklar ayırıcı tanıya girerken ileri evrelerde lökokori nedeni olan hastalıklar ayırıcı tanıya girer.

### 2.7.1. Evre 1-3 Ayırıcı Tanısı:

Evre 1, 2, 3 PR'ye benzediği için ayırıcı tanıda bu aşamada ön planda tutulması gereken hastalık familial eksüdatif vitreoretinopattır. Retina periferinde vaskülarize olmayan alanlar, perfüze ve non-perfüze retinanın birleşim yerinde damarlarda fibriler tarzda anastomoz oluşumu ve damarlarda düzleşme varlığı hastalığın akut formunda mevcuttur. Hastalığın olduğu bireylerde periferik temporal retinanın avaskülerdir. Neovaskülarizasyon PR'deki görüntüye benzerdir. Prematüre doğum öyküsü vardır ve aile hikayesinin bulunmaması, ebeveynlerin oftalmoskopik muayenelerinin normal olması ailevi eksüdatif retinopati tanısını dışlamada yardımcıdır.

Atipik Coats' hastalığı, Eales' hastalığı ve retinoskizis vakaları PR ayırıcı tanısına girebilir fakat prematürite hikayesinin olmaması bu hastalarda PR tanısından uzaklaşılmasını sağlar.

### 2.7.2. Evre 4,5 Ayırıcı Tanısı:

Lökokori ve/veya retina dekolmanı yapan durumlar ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda ön sıralarda yer alan retinoblastom, sıklıkla miadında doğmuş bebeklerde görülür. PR bilateral ve simetrik tutulum yapmasına karşın, retinoblastom tek veya çift taraflı olabilir, fakat bir gözde daha fazla ilerlemiştir. Konjenital katarakt da ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Biyomikroskopik muayene ile ayırıcı tanısı kolayca yapılabilir. Evre 5 dar-dar tip PR'de bile lens saydam kalır.

**Persistan Hiperplastik Primer Vitreus:** Retrolental yoğun membranla birlikte görülen lökokori ve/veya retina dekolmanı en ciddi belirtisidir. Prematüre doğum ve pozitif aile hikayesi mevcut değildir. Ultrasonografi ve BT ayırıcı tanıyı yapmada yardımcı yöntemlerdir.

**Incontinentia Pigmenti (IP):** X'e bağlı dominant geçen bir hastalıktır. Pigmenter cilt değişikliklerine oküler, merkezi sinir sistemi ve diş bozukluklarının eşlik eder. Hastalık hemen hemen sadece kız çocukları tutar ve genellikle prematüre doğum öyküsü yoktur.

**Norrie hastalığı:** X'e bağlı ressesif bir hastalıktır. Sıklıkla sağırlık ve zeka geriliği ile birlikteliği vardır. Lökokori, PR'ye göre daha erken dönemde çıkar ve hastalığın prematürite ile ilişkisi yoktur.

**Ailevi eksüdatif vitreoretinopati:** Başvuru sırasında vitre içi kanama ve retina dekolmanı varsa bu evre ile karışabilir. Aile hikayesinin, prematür doğum hikayesi olmaması ve asimetric tutulum tanıyı dışlatır.

## 2.8. Tedavi

PR'de tedavi kriterleri, "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity" alışmasının sonuçlarına göre yeniden belirlenmiştir(171). Bu çalışmada iki taraflı yüksek riskli eşik ncesi PR'li bebeklerin bir gözü erken tedavi grubuna alınırken diğer göz eşik hastalık gelişimi sonrası tedavi edilmiştir. Yüksek riskli eşik ncesi PR'li bebeklerde erken tedavinin, dokuzuncu ayda, istenmeyen görme keskinliği sonuçlarında (%19.5'ten %14.5'e, p=0.01) ve yapısal sonuçlarda (%15.6'dan %9.1'e, p<0.001) azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

### 2.8.1. Periferal retinal ablasyon

Periferal retinal ablasyon için tedavi teknikleri PR tedavisi için halen kullanılan iki seçenek vardır bunlar transskleral kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyondur. Çoğunlukla tercih taşınabilir bir argon ya da diod lazer ve beraberinde indirekt oftalmoskop ile uygulanan lazer fotokoagülasyondur. Transskleral kriyoterapi avasküler periferal retinaya uygulanır. Periferal retinal ablasyon kullanılarak yapılan cerrahi girişimin amacı VEGF üretimine sebep olan periferal avasküler retinanın ve retinal nöronların dondurularak veya lazerin termal etkisi ile destruksiyonu ve böylece VEGF seviyesini azaltmasıdır.

Kriyoterapi, ROP tedavisinde ilk defa 1971 yılında Japonlar tarafından kullanılmaya başlanmış ve ilk kez Ben Sira tarafından etkinliği savunulmuştur(176).

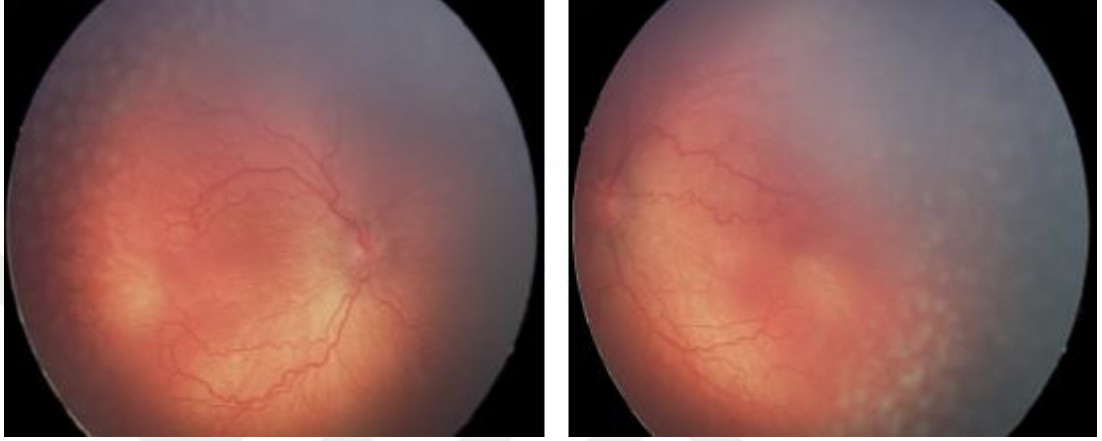
Kalina ve arkadaşları PR'nin proliferatif evreleri için hiçbir tedavinin etkisinin kanıtlanmamış olduğunu ileri sürdüler(177). Periferal retinal ablasyonun etkinliğini araştıran ilk çok merkezli geniş serili çalışma CRYO-ROP çalışmasıydı. (6). Şiddetli PR 'eşik' PR olarak isimlendirildi ve zon I veya zon II'de 5 bitişik veya 8 ayrık saat kadranı evre 3 hastalık ve plus hastalık olarak tarif edildi. Sonuçlar eşik PR'li gözlerde kriyoterapi ile tedavinin faydalarının sürdüğünü ancak kötü görme keskinliği ile sonuçlanan gözlerin her iki tedavi kolunda da yüksek olduğunu, bunun da muhtemelen PR dışı santral görsel bozukluk veya optik atrofiye bağlı olduğunu gösterdi.

2003 yılında ABD'de 26 merkezin katıldığı çok merkezli ETROP çalışması sonuçları bildirildi ve yeni tedavi kriterlerinin belirlenmesine yol açtı(7). Bu çalışmada CRYO-ROP doğal seyir çalışmasının sonuçları kullanılarak 'yüksek riskli' eşik öncesi PR'si bulunan gözleri tanımlamak için bir algoritim geliştirildi, bunlar üç ay içinde olumsuz sonuca ilerleme riski %15 veya üzerinde olan eşik öncesi PR'li gözler olarak tanımlandı(178,179). ETROP çalışmasında doğum ağırlığı 1251 gr'ın altında olup aynı muayenede her iki gözde de yüksek riskli eşik öncesi hastalık gelişen bebeklerin birer gözleri, çoğunlukla lazer fotokoagülasyon kullanılarak, periferal retinal ablasyon ile hemen tedavi almak üzere diğer gözleri ise CRYO-ROP çalışmasının eşik hastalığı gelişince tedavi edilmek üzere randomize edildi. Bir gözde yüksek riskli eşik öncesi hastalığı olan bebeklerin bu gözleri de erken tedavi veya eşığe ulaşınca tedavi edilmek üzere randomize edildi. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus konvansiyonel tedaviye alınan gözlerin bir grubunda tedaviye ihtiyaç kalmamış olması bunların tedavisiz gerilemiş olmasıdır.

Görme keskinliğinin belirlenmesi ETROP çalışmasının birincil sonuç ölçütüydü ve Teller Kartları kullanılarak 9 aylık bebeklerde görme keskinliği belirlendi. Erken tedaviye giden gözlerde olumsuz sonuca gidiş konvansiyonel tedaviye göre daha düşük olarak tespit edildi. Dokuzuncu ay muayenesinde erken tedaviye giden gözlerde yapısal sonuçlarda olumsuz sonuca gidiş konvansiyonel tedaviye göre daha düflük olarak tespit edildi. Bugün çoğu merkez daha erken tedavi anlamına gelen ETROP kriterlerine göre takip ve tedavi yapmaktadır.

Halen lazer fotokoagülasyon tecrübeli ellerde kriyoterapiye göre daha kolay uygulanabilir ve arka kutup hastalığı için konjonktival kesi gerektirmez. Tedavi dilate pupilla aralığından 20D veya 28D lens kullanılarak fotokoagülasyon ile yapılır.200mW

güçte 100ms süreyle lasere başlanır ve gri veya gri-beyaz renkte laser yanığı görülene kadar parametreler titre edilir. Düz neovaskularizasyon için laser neovaskularizasyonun gerisindeki avasküler retinaya uygulanır. Ora serratadan kalkık kenar bölgesine kadar 360° 0.5-1 spot büyüklüğünde aralarla neredeyse birbiriyle birleşen spotlarla laser yapılır(Şekil 18). Tedavi seansı bitiminde retina atlanılan alanlar açısından kontrol edilir.



**Şekil 18. Agresif posterior PR nedeniyle periferik laser retinopeksi uygulanmış bir bebeğin sağ ve sol gözü.**

Laser uygulamalarının toplam sayısı gözdeki avasküler alanın genişliğine bağlıdır. Zon 2 mid- anterior arasında PR mevcutsa yaklaşık 600-1000 spot yeterli olabilirken, zon1 ve zon 2 posterior hastalıkta 1500-2000 spot gereklidir(180). Tedavide öngörü laser spotlarının yarım spot çapı aralıkla yerleştirilmesi şeklindedir. Kornea, iris ve lens yanıklarının rapor edildiği ve tedavi edilen gözlerin %1-2'sinde katarakt görülebildiği göz önünde bulundurulmalıdır(181). Postoperatif bakım birkaç gün steroid ve/veya antibiyotik göz damlaları ve sıklıkla beraberinde sikloplejik göz damlalarını içerir. Tedavi edilen gözler bir hafta içerisinde yeniden tedavi gereksinimi açısından değerlendirilir. Eğer periferik retinal lezyonların gerilediği belirlenirse veya plus hastalığı nisbeten daha iyi durumda ise yeniden tedavi muhtemelen gerekmeyecektir ancak yine de göz fibrozis ve retina dekolmanı açısından dikkatle izlenmelidir.

### **2.8.2. Anti-VEGF tedavisi**

Evre 4 PR'li bebeklerin vitreus örneklerinde VEGF ve anjiyojenik sitokinler yüksek

olarak ölçülmüştür. Özellikle vasküler aktivitenin arttığı durumlarda VEGF seviyesinde bariz artışlar göze çarpmaktadır. Bu sebepten dolayı anti-VEGF tedavi VEGF seviyesinin arttığı PR'nin ikinci evresinden itibaren kullanılabilir. Yeni bir tedavi olması ve hasta grubunun yenidoğan bebekler olması nedeni ile anti-VEGF tedavi ile ilgili henüz tamamlanmış geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır.

Quiroz-Mercado ve ark. ortalama doğum haftası 29, tedavi sırasındaki ortalama yaşı 38 hafta olan 13 bebeğin 18 gözüne tek doz 1,25mg/0,05ml intravitreal bevacizumab uygulayarak tedavi etmişlerdir. Çalışmaya konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen evre 4 PR'li gözler, retinanın zor görülebildiği eşik hastalıklı gözler ve yüksek riskli eşik öncesi ve eşik hastalıklı gözler dahil edilmiştir. Gözlerin hepsinde neovaskülarizasyonda gerileme gözlenmiş, evre 4 bir gözde retinada cerrahiye gerek kalmadan yatışma izlenmiştir. Tek enjeksiyon tüm gözlerde yeterli olmuş, lazer tedavisine gerek kalmamıştır. Hiçbir sistemik veya oküler yan etki izlenmemiştir(182).

Mintz-Hittner ve arkadaşları şiddetli evre 3 hastalığı olan 11 bebeğin 22 gözüne 0,625 mg/0,025 ml intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve 12 aylık takipte tüm bebeklerde aktif neovaskülarizasyonun gerilediğini ve normal retinal vaskülarizasyonun geliştiğini bildirmişlerdir(183).

Dorta ve arkadaşları ise 7 prematüre bebeğin 12 gözüne (9 göz zon 1 ve 3 göz zon 2) primer tedavi olarak intravitreal bevacizumab uygulamış ve tüm gözlerde ek tedaviye ihtiyaç olmadan iyileşme sağlamıştır(184).

Altınsoy ve arkadaşları agresif posterior PR'li 2 olguda lazer ile birlikte uyguladıkları intravitreal bevacizumab tedavisiyle bir olguda başarılı sonuçlar elde ederken diğer olguda aynı iyileşmeyi sağlayamamışlardır(185).

Beat-Rop çalışması, Mart 2008 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, faz-2 çalışmadır. Otuz hafta ve altı doğum haftasına, 1500 gr ve altı doğum ağırlığının, bölge-I ve -II'de (posterior) artı hastalığın eşlik ettiği evre-3 PR olgularını kapsar. Olgular iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 İV-BVZ(bevasizumab) (0.625 mg; 75 hasta; 150 göz), Grup 2 lazer (75 hasta; 150 göz).

Birinci yılın sonunda temel değerlendirme kriteri olan 54. postmenstrüel haftadan önce rekürrens bakımından lazer ve İV-BVZ arasında anlamlı fark bulunmuştur (İV-BVZ grubunda %4, lazer grubunda %22). Bölge -I olgularda İV-BVZ grubunda %6, lazer grubunda ise %42 oranında ilave tedavi gereksinimi olmuştur. Bölge 2 olgularda ise

anlamli fark saptanmamıştır (sirasıyla %5 ve %12).

Sonuç olarak, İV-BVZ asıl olarak bölge-I hastalıkta etkili bulunmuştur ve İV-BVZ'deki geç nüks (9'a karşı 16. hafta) olgularda uzun süreli takip gerektirir.

Orozco-Gomez ve arkadaşlarının ranibizumab uyguladıkları prospektif çalışmalarında 32 hafta altında doğum haftası (ortalama 29.9±2.6 hafta) ve 1500 gr altında doğum ağırlığı (ortalama 1120±253 gr) olan eşik veya eşik öncesi artı hastalıklı 17 PR olgusunda (34 göz) %100 oranında regresyon gözlemiştir(186).

Halen lazer tedavisi ile kombine veya tek başına anti-VEGF tedavi güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar yürütülmektedir. Anti-VEGF tedavinin anjiyogenezin durmasında ve neovaskularizasyonun gerilemesinde faydalı etkisi görülse de fibröz membranlar üzerinde faydalı etkisi olamamakta ve bu membranlarda kontraksiyona neden olarak retina dekolmanına gidişi tetikleyebilmektedir(182). Sistemik herhangi bir yan etki bildirilmemiş olmasına rağmen göz içine enjekte ediliyor olması nedeni ile endoftalmi, lensin travmatik hasarı gibi potansiyel komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir(187). Anti-VEGF tedavi ilerleyen dönemde evre 3 PR için sadece yardımcı bir tedavi yöntemi olarak değil, tek başına diğer tedavilerin yerini alma potansiyeline sahip bir tedavi alternatifi olarak görünmektedir. Ancak öncelikle güvenilirlik ve etkinliğinin geniş serili çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

### **Anti-VEGF ilaç uygulama yöntemi**

Genelde erişkindekine benzer koşullarda, yarı steril veya tercihen ameliyathane koşullarında ve yenidoğan ya da anestezi uzmanı eşliğinde, monitorizasyon altında, topikal anestezi ile uygulanabilir. Hekimin maske takması, eldiven giymesi ve bebeğin pupila- sının yarı yarıya seyreltilmiş midriyatik-sikloplejik damlalar (tropikamid %0.5) ile genişletilmiş olması tercih edilir (enjeksiyon hemen sonrasındaki fundus takibi için).

Baş pozisyonunun sabitlenmesini takiben povidon iyot (%10) ile kapak ve kirpik temizliği sonrası yeni- doğana uygun kapağı tutan eğik, uçları kapalı kapak ekartörü yerleştirilir. Topikal anestezik ve %5 povidon iyot göze damlatılır ve bir dakikadan az olmamak üzere beklenir.

Tercihen topikal anestezik ya da geniş spektrumlu antibiyotikli damla ile povidon iyot uzaklaştırılır. Limbustan 1-1.5 mm geriden tercihen üst nazal kadranda üst rektus

kenar iz düşümüne denk gelecek alana %5 povidon iyot emdirilmiş aplikatör ile atuşman yapılır. Tercihen ucunda 30 gauge (G) iğne bulunan insülin enjektörü ile erişkindekinin tercihen yarı dozu (RBZ için 0.3 mg, BVZ için 0.75 mg'a çıkılabilir) vitre merkezine yöneltilmiş iğne ucunun 2/3'ü göz içinde olacak, ancak lense değmeyecek tarzda tanjansiyel olarak girilip (lens hasarı oluşturmamak üzere BEAT-ROP çalışmasında limbustan 2.5 mm kadar geriden temporal kadranda henüz avasküler olan nöral retinadan enjeksiyon yapıldığı bilinmektedir) ilacın tamamı bir defada (tercihen iğne ucu indirekt oftalmoskopta vitre merkezinde görülmekte iken) enjekte edilir. Hemen sonrasında çıkış deliğine kısa süreli (30 saniye kadar) bası uygulanır, indirekt oftalmoskopta santral retinal arter pulsasyonu takip edilir. Kan akımının durması ve 1 dakika içinde akımın geri dönmemesi halinde (tercihen el biyomikroskopu altında) limbusta tanjansiyel ve iris düzlemi üstünde kalacak tarzda göz içine verilen miktara yakın humör aköz aspire edilir.

Göze ilk gün için tercihen 2 saat aralıklı sonraki 3 günde ise 5 kez olmak üzere antibiyotikli ve kortikosteroidli geniş spektrumlu damla (Netildex, netilmisin+deksametazon, Teka Teknik Cihazlar Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul vb.) uygulanması istenir ve hasta rutin takiplerine ilaveten 1 saat, 1 gün ve 3 gün sonra göz içi enfeksiyon ve basınç yükselmesi bakımından kontrol edilir.

### **2.8.3. Cerrahi Tedavi**

Prematüre retinopatisinin ilerlemesini engellemek için periferik avasküler retinanın ablasyonu uygulanırken ilerlemesi engellenememiş ve retina dekolmanı gelişmiş vakalarda ise skleral çökertme, vitrektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Retina dekolmanının tedavisi tartışmalıdır. Parsiyel dekolmanlı gözler için skleral çökertme ve lens koruyucu vitrektominin her ikisi de tavsiye edilmektedir(188,189). Total retina dekolmanlı gözlerde görme keskinliğini değerlendiren en geniş serili klinik çalışma CRYO-ROP çalışmasıdır(190,191). Bu çalışmada vitrektomi sonrası retinanın yatışması gözlerin dörtte birinde görülmüş, 98 çocuğun 128 gözünün sadece bir tanesinde vitrektomi prosedürü uygulandığı halde, ışık hissinden daha iyi görme keskinliği sağlanmıştır.

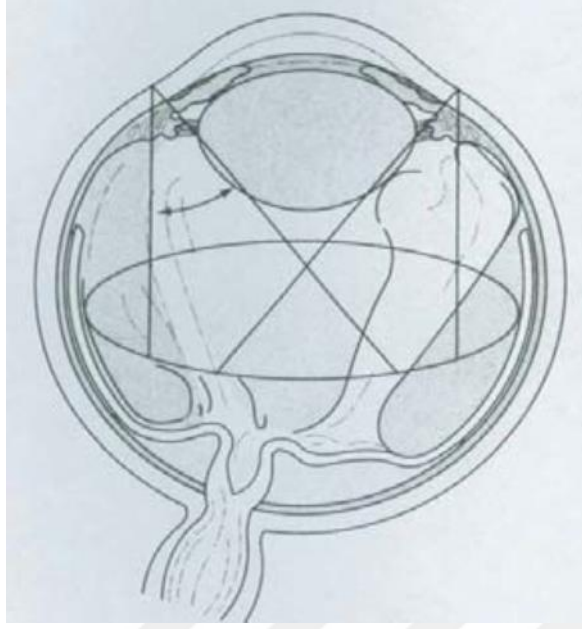
Skleral çökertme periferik dekolmanı olan, vitreoretinal cerrahide lens alınmasının gerekli olabileceği vakalarda denenebilir. Bebeklerde 240 silikon band tercih edilir. Eğer

mümkünse retina yırtıklarında olduğu gibi kalkık kenarı destekleyecek tarzda, kalkık kenar bandın anterioruna gelecek şekilde yerleştirilir. Eğer serklaj bandı konmuşsa gözün büyümesini temin etmek ve skleral erozyona engel olmak için 6 -12 ay sonra alınmalıdır. 30G iğne ile ön kamaradan parasentez yapılır ve göziçi basıncı düşürülmeye çalışılır. Eğer subretinal sıvı miktarı fazla ise eksternal sklerotomi açılarak subretinal sıvı drene edilir ve retinanın tekrar yatışması sağlanmaya çalışılır.

Skleral çökertmenin komplikasyonları aritmiye bağlı ölümler, serklaj bandının sklera içine gömülmesi ve konjonktival hasar gelişimidir.

Bir diğer cerrahi tedavi yöntemi lens koruyucu vitrektomidir(LKV)(Şekil 19). Eğer lens ve retrolentiküler vitrede tutulum yoksa lens korunabilir. Lens koruyucu vitrektomi evre 4A ve 4B retina dekolmanları için tercih edilen yaklaşımdır. Traksiyon alanına ulaşmak için en uygun saat kadranında pars plikatadan göze girilir. Kor vitrektomi ile kalkık kenardan kalkık kenara, kalkık kenardan perifer, kalkık kenardan lense, optik sinirden kalkık kenara olmak üzere dört düzlemde vitre temizlenir. Diseksiyon tamamlandığı zaman sıvı-hava değişimi yapılır. Bu sırada retina yatışmaya zorlanmaz, içeri sadece hava verilir. Sklerotomiler kapatılır. Çocuğa hava kabarcığı arka kutuptan subretinal sıvıyı uzaklaştıracak ve retinayı yatıştıracak şekilde pozisyon verilir. Subretinal sıvının büyük kısmı hava kabarcığı kaybolduktan sonraki haftalar içinde emilir.

Lens koruyucu vitrektomi' nin vitreus traksiyonunun involüsyonunu kesintiye uğratarak retina dekolmanının progresyonunu önlediği düşünülmektedir. LKV' nin anatomik başarı oranı skleral çökertme kullanılarak elde edilen % 60-75' lik oran ile karşılaştırıldığında, yaklaşık olarak % 90' dır(192,193,133). LKV' nin görme sonuçları ümit vericidir ancak değişkenlik gösterebilir. LKV' nin potansiyel komplikasyonları endoftalmi (rapor edilmemiştir), iatrojenik retinal yırtıklar, katarakt ve glokomdur. Katarakt, LKV uygulanan infantlarda % 5-15 oranında rapor edilmiştir ve vitröz cerrahi uygulanan infantlarda yaygın değildir. Anatomik başarısına rağmen zayıf fonksiyonel sonuca neden olabilmekte ve kontrol edilemeyen intraoküler basınç için daha ileri cerrahilere ihtiyaç duyulmasına neden olabilmektedir(192). Bu nedenle yapısal ve fonksiyonel başarı arasındaki farklılıkları tartışmak ve ebeveynlere anlatmak oldukça önemlidir.



**Şekil 19. Lens koruyucu vitrektomi giriş bölgeleri. Lens koruyucu vitrektominin gerçekleştirilebileceği dekolman alanı gösterilmiştir. Smith LEH. Retinopathy of Prematurity. Ed: Joussen AM, Gardner TW, Kirchof B, Ryan SJ, Retinal Vascular Disease.pp.420, Springer, Heidelberg, Germany, 2007**

Lensektomi ve vitrektomi ise band serklajın yeterli olmayacağı ilerlemiş PR’li vakalar, band serklaja rağmen ilerlemeye devam eden vakalar, retinanın lense 6 saat kadranından fazla temas ettiği evre 4B ve çoğu evre 5 olguda lensektomi ve vitrektomi cerrahi hedeflere ulaşmak için gereklidir(194). Cerrahi hedeflere iki yoldan ulaşılabilir. Genelde kullanılan yaklaşım kapalı tekniktir. Dar-dar huni evre 5 dekolmanda preretinal membranların diseksiyonu için daha iyi erişim sağlamasından dolayı açık (open sky) vitrektomi düşünülebilir. Kapalı teknik ilk defa Treister ve Machemer (195) tarafından tanımlanmış olup Charles, Trese ve De Juan (196) tarafından modifiye edilmiştir. Bu teknikte lensektomi yapıldıktan sonra selüler proliferasyonun ön tabakası kaldırılır. Arka hyaloid ve epiretinal membranlar temizlenir. Bimanuel diseksiyon teknikleri ile retina mümkün olduğu kadar traksiyonlardan kurtarılmaya çalışılır. Göziçi basıncının kontrol altında tutulabilmesi, dokularda daha az hasar oluşması ve arka kutbun rahat seçilebilmesi avantajlarına sahiptir. Dezavantajları ise retina periferinin iyi seçilememesi ve cerrahi aletlerin kolay manipule edilememesidir. Açık vitrektomi tekniği ilk defa Schepens ve Hirose(197) tarafından tanımlanmıştır. Kornea trepan ile kaldırıldıktan sonra doku kültürü ortamına yerleştirilir. Lens ekstraksiyonu yapıldıktan sonra bimanüel diseksiyon ile retrolental preretinal membranlar temizlenir. Retina dekolmanı hunisini dolduran

membranların dekolere retinadan diseksiyonunu kolaylaştırmak için viskoelastik maddeler kullanılarak bu membranlar doku yüzeyinden ayrılırlar. Görmeyi artırmak için düz bir kontakt lens kullanılır. Retinanın yatışmasını kolaylaştırmak için subretinal sıvı drenajı yapılabilir. Retinayı yatıştırmak için zorlayıcı girişimler iyatrojenik retina yırtıklarına neden olabilir, bunlardan uzak durulmalıdır. Postoperatif haftalar ve aylar içinde retinanın büyük bir kısmı yatışacaktır. Bu teknik periferik retinanın ve epiretinal membranların kolayca görülebilmesi ve cerrahi aletlerin kullanım kolaylığı gibi avantajlara sahipken göziçi basıncının kontrol altında tutulması ve arka kutup manipulasyonları zordur.

### **Cerrahi tedavide amaçlar**

Evre 4a retina dekolmanının iyi huylu olduğu ve makula dekolere olana kadar cerrahiye ertelemek gerektiği düşüncesi yanlıştır. Evre 4a dekolman ilerliyorsa makula dekolmanını engellemek için cerrahi yapılmalıdır(198). Evre 4b ve 5'te ise gelişmekte olan bebekte retinanın rekole hale gelmesi bir miktar görme sağlayabildiği için cerrahi yapılmalıdır(189). Lens koruyucu vitrektomi, arka kutup hastalığı ve ilerleyici evre 4 hastalık için tercih edilen tedaviler iken; regmatojen retina dekolmanları, eksudatif dekolmanların bazıları ve ana traksiyonel vektörün ekvatora yakın veya anteriorunda yerleşimli olduğu dekolmanlar için band serklaj uygun olabilir.

Ekstramakuler retina dekolmanı için tedavi hedefi arka kutupta distorsiyon olmaması veya minimal distorsiyon olması, retinanın tamamen yeniden yatışık hale gelmesi, lensin ve santral fiksasyonun korunmasıdır.

Evre 4a tedavisinde band serklaj (199,200) ya da vitrektomi (188) uygulanabilir. Belirgin anizotropik miyopi ve gözün büyümesini engellememesi için altı ay sonra band kesiminin gerekli olması band serklajın dezavantajlarıdır. Aynı zamanda tüm traksiyonel güçler tek başına band serklaj ile azaltılamaz. Vitreus cerrahisi PR'nin evre 4a'dan evre 4b ve 5'e ilerlemesini fibröz proliferasyondan kaynaklanan vitre traksiyonunu ortadan kaldırarak durdurur. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan lens koruyucu vitrektomi evre 4a PR bulunan gözlerin %90'ında retinanın yeniden yatışmasını sağlar(201,202).

Evre 4b tedavisinde hedef retina distorsiyonunu mümkün olduğu kadar azaltmak ve total retina dekolmanını engellemektir. Mümkün olduğu kadar fazla retina yatıştırılmalıdır. Geride kısmi retina dekolmanı kalması bu gözlerde sıktır. Bu gözlerde

fonksiyonel hedef hastalara ayakta gezebilecek düzeyde görme kazandırmaktır.

Evre 5 PR için cerrahi hedef mümkün olduğu kadar fazla retinayı yatıştırılmaktır. Evre 4b dekolmanlarda olduğu gibi retinada dekole alan kalması sık görülür. Evre 5 PR için yapılan vitrektomi sonrası silüet görme korunabilir(203,204). Daha düşük görme seviyeleri ışık hissi farklı aydınlatma seviyelerinde farklı görme alanlarında taranarak ölçülebilir(205). Makulanın kalktığı retina dekolmanlarında görsel iyileşmenin en yüksek seviyeye ulaşması yıllar alabilir.

### **Cerrahi Zamanlama**

PR ilişkili retina dekolmanları olduğu zaman, bunlar yıllar boyunca ilerleyebilir. Dekolman cerrahisi ne kadar erken, dekolman ne kadar az ilerlemişken yapılırsa o kadar iyi görme prognozu mevcuttur. Tam periferik retinal ablasyon yapılmış evre 4 gözlerde cerrahi tipik olarak postkonsepsiyonel 38 ile 42. haftalar arasında yapılır(200). Bu kurala istisna aktif artı hastalık bulunan daha önce periferik retinal laser ablasyonu yapılmamış gözlerdir. Bu gözlerde kontrol altına alınamayan kanama riski oldukça yüksektir. Bu nedenle önce periferik laser ablasyonu yapılmalı ve cerrahi için beklenmelidir. Evre 5 retina dekolmanlarında belirgin vasküler aktivite varsa vasküler aktivite yatışınca kadar birkaç hafta beklenmelidir.

### **2.9. Hasta Takibi**

Prematüre retinopatisi sıklığının toplumların gelişmişlik düzeyine göre değişmesi topluma özgü tarama rehberleri oluşturulması gerekliliğini göstermektedir. Yüksek gelire sahip çok gelişmiş ülkelerde (Birleşmiş Milletler Gelişmişlik Programı'nda 28 İnsani Gelişim İndeksi'ne göre üst sıralarda yer alan), PR ve de özellikle tedavi gerektiren olgular, hemen sadece doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan ileri derecede düşük doğum ağırlıklı immatür yenidoğanlarda görülür(206). Öte yandan, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Birliği ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi 1997 yılında bir araya gelerek Amerika Birleşik Devletleri'nde PR tarama ve izleminde standart kabul edilen kuralları belirlemişlerdir(207). Bu kurallar 2001 (208) ve 2006 (209) yılında tekrar gözden geçirilip düzenlenmiştir ve PR risk faktörleri, tedavi sonuçları ve uzun süreli takip sonuçları ortaya çıktıkça üzerinde

değişiklik yapılabileceği belirtilmiştir.

Doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan veya gebelik haftası 32 haftadan küçük olan tüm yenidoğanların ROP açısından taranması önerilmektedir.

Doğum ağırlığı 1500–2000 gr arasında olup veya gebelik yaşı 32 haftadan büyük olup da, klinik durumu stabil olmayan, solunum/dolaşım desteğine ihtiyaç duyan ve izleyen neonatolog/pediatrici uzmanı tarafından yüksek riskli olduğu değerlendirilen yenidoğanlar için de ROP taraması önerilmektedir. (6).

Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise, gelişmiş ülkelere oranla daha büyük doğum ağırlığı olan ve daha matür yenidoğanlarda ciddi ROP gelişmekte ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır(210,211,212). Şiddetli ROP'un başlangıcı, postnatal yaştan çok postmenstrüel yaşla daha iyi korelasyon gösterir. Yani, gebelik yaşı daha küçük olan prematüre bebekte ROP gelişmesi daha geç olmaktadır. Prematüre bebekte gelişebilecek ROP'un % 99 güvenle tespit edilebilmesini sağlayacak ve potansiyel olarak travmatik muayene sayısını en aza indirecek gebelik yaşına göre en uygun ilk tarama muayenesi zamanı Tablo 2'de özetlenmiştir (4).

**Tablo 2. Doğumdaki gebelik yaşına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı**

Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Literatürdeki çalışmalarda ROP bulgularının gelişimi açısından 32.-36. gestasyonel haftaların kritik öneme sahip haftalar olduğu belirtilmekte fakat buna karşın doğumdan sonra geçen haftaların daha iyi bir belirleyici olduğu konusunda da görüşler ileri sürülmektedir. Eğer doğum haftaları normalin altında kalırsa 32-36 hafta aralığını beklemek hastalığa geç müdahaleye neden olabilir bu yüzden doğumdan sonraki 4. haftada taramaya başlamak çoğu hasta için kritik periyodu yakalamak açısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyottadır(5).

Hasta takip aralığına ilk muayene bulgularına göre izleyen oftalmolog tarafından karar verilir. Muayene sıklığı hastanın bulgularına göre değişkenlik gösterebilmekle beraber, önerilen bazı özel durumlar aşağıda belirtildiği gibidir:

<1 hafta

- Zon 1 Evre 1 veya 2 PR
- Zon 2 Evre 3 PR

1-2 hafta

- Zon 1’de PR yok, gelişmemiş damarlanma
- Zon 2’ de evre 2 PR
- Zon 1’de gerileyen evre 1 PR

2 hafta

- Zon 2 Evre 1 PR
- Zon 2 gerileyen PR

2-3 hafta

- Zon 2’de olgunlaşmamış damarlanma –PR yok
- Zon 3’te evre 1 veya 2 damarlanma
- Zon 3’te gerileyen PR

Zon 1 veya 2’de artı hastalık varlığı gözlem yerine periferik ablasyonun daha iyi olacağını akla getirmelidir.

CRYO-ROP çalışmasında (6) önerilen eşik hastalık bulgusu tedavi için artık beklenmemelidir. ETROP çalışmasına (7) göre günümüzde erken tedavi tercih edilmektedir. Aşağıdaki bulgular saptandığında hastalık tedavi edilmelidir:

- Zon 1 PR: Artı hastalık olan herhangi bir evre
- Zon 1 PR: Evre 3 – artı hastalık olmaksızın
- Zon 2 artı hastalığın olduğu evre 2 veya 3

Retina dekolmanı riskini azaltmak için tedavi kararı verildikten sonraki 72 saat içinde tedavi uygulanmalıdır.

Muayene ve takibin azaltılmasına veya sonlandırılmasına aşağıdaki bulgulara göre karar verilir. (6):

- Daha önce zon I veya II’de PR olmaksızın zon III’de retinal vaskülarizasyon tamamlanmışsa (Bölge konusunda şüphe varsa veya postmenstrüel 35 hafta tamamlanmamışsa tekrar muayene gerekebilir).

- Tam retinal vaskülarizasyon

- Eşik öncesi (“prethreshold”) hastalık (Zon II’de evre III ROP veya zon I’deki herhangi bir evre PR’ye karşılık gelir) yokken postmenstrüel yaşı 45 haftaya ulaşması.

- PR’nin gerilemesi (Reaktivasyon ve ilerleme gösterebilecek anormal vasküler doku kalmadığından emin olunmalıdır).

Daha önce de bahsedildiği gibi prematüre retinopatisi gelişmese dahi toplumun diğer bireylerine oranla miyopi, strabismus, katarakt ve ambliyopi gibi oftalmolojik problemlerin gelişme riski daha fazladır(213,214,215). Bu nedenle retinal damarlanması tamamlanan bebeklerin yılda bir kez olacak şekilde takiplerine devam edilmelidir.

Hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı ve genellikle 23-25 gestasyonel haftalık infantlar üzerinde yapılan çalışmalarda anlamlı retinopati oluşumu 31-33. postkonsepsiyonel haftalardan önce tespit edilmiştir. Hutcheson bu takip kriterlerinin daha güvenli modifiye edilmesini ve 27. gestasyon haftadan daha küçük infantların 4. kronolojik haftada muayenelerinin gerçekleştirilmesini önermiştir(214). Ayrıca

literatürdeki çalışmalarda PR bulgularının gelişimi açısından 32-36. gestasyonel haftaların kritik öneme sahip haftalar olduğu belirtilmektedir fakat buna karşın doğumdan sonra geçen haftaların daha iyi bir belirleyici olduğu konusunda da görüşler mevcuttur. Eğer doğum haftaları normalin altında kalırsa 32-36 hafta aralığını beklemek hastalığa geç müdahaleye neden olabilir bu yüzden doğumdan sonraki 4. haftada taramaya başlamak çoğu hasta için kritik periyodu yakalamak açısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyoddur(213). Yapılan çalışmalarda Evre III PR'nin bir vaka dışında 31. postmenstrual haftadan önce görüldüğü bildirilmemiştir(216). Aynı şekilde Evre III hastalığın 44-47. postmenstrual haftadan daha geç görüldüğü de bildirilmemiştir(217). Reynolds ve arkadaşları CRYO-ROP çalışması ve Light ROP çalışmasını değerlendirmişler ve her iki çalışmada da prethreshold ve threshold hastalıkların 30,9 postmenstrual haftadan ve 4,7 hafta postnatal yaştan daha erken ve 46,3 postmenstrual haftadan ve 18,7 postnatal yaştan daha geç ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir(213). Birçok çalışma kritik evrenin 32-42. gestasyonel haftalar arasında görüldüğünü bildirmektedir. Bu haftalar içinde 37. postmenstrual haftada maksimum insidans görülmektedir. Çalışmaların hemen hemen tümünde 31. postmenstrual haftadan önce tedavi ihtiyacı doğmamıştır(213, 215, 218). En geç ise 48.haftada threshold hastalık görülmüş ve tedavi planlaması yapılmıştır(215).

Farklı ülkelerin farklı tarama kriterleri mevcuttur ve her ülke kendi tarama ve takip kriterlerini oluşturmalıdır (Tablo 3).

**Tablo 3. Farklı ülkelerde günümüzde uygulanan PR takip kriterleri. Smith LEH. Retinopathy of Prematurity. Ed: Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, Retinal Vascular Disease.pp.407, Springer, Heidelberg, Germany, 2007**

Ülke	Doğum Ağırlığı (gram)	Gestasyon yaşı (hafta)	Ek oksijen tedavisi	İlk muayene
Amerika 2006	<1500	≤32	1500-2000g	4-6hf/31hf
İngiltere 2007	≤1500	≤32		4-5hf/30-31hf
Kanada 2000	≤1500	≤30		4-6
İsveç 1993	≤1500	≤32		5-6
Danimarka	≤1750	≤32		
Hollanda 1999	≤1500	≤32		4-9 hf
Almanya 2007	≤1500	≤32	>3gun	5hf

Ülkemize özel PR tarama kriterleri henüz oluşturulmamıştır. Bir çok yoğun bakım ünitesinde Amerika veya İngiltere kriterleri kullanılmaktadır

## **2.10. Muayene tekniği**

Öncelikle bebek muayenesinde el hijyenine dikkat edilmelidir. Her bebekten önce antibakteriyel solüsyon veya jel ile el temizlenmelidir. Konjonktivitli bebek muayenesinden sonra ise mutlaka kullanılan lensler ve oftalmoskop temizlenmelidir. Viral veya klamidyal enfeksiyon transferini engellemek için tek kullanımlık aletler tercih edilmeli, eğer bu yapılamıyorsa her muayeneden sonra aletler otoklavda sterilize edilmelidir.

Kliniğimizde iyi bir pupil dilatasyonu için %0.5 tropamid ve %2.5 fenilefrin muayeneden yaklaşık 1 saat önce 10'ar dakika ara ile toplamda en az 3 kez damlatılır. Bu damla kombinasyonu ile bebeklerin kan basıncında artış olduğunu bildiren yayınlar vardır(219,220).

Ayrıca muayene sırasında oluşabilecek aspirasyonu önlemek amacıyla muayeneden en az 30 dakika önce bebeğin beslenmesi kesilir. Oluşabilecek acil durumlar için gerekli malzeme ve personel hazır bulundurulur. Kapak spekulumunun veya skleral depresör kullanımının globa yaptığı basıya bağlı olarak gelişen okülokardiak refleks sonucu bradikardi meydana gelebilir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki muayenelerde muayene esnasında bebek monitörize edilmelidir.

Muayene için bebek kapak spekulumu kullanılır. Spekulumu takmadan önce ağrıyı azaltmak için topikal anestezi damla(propakain) damlatılmalıdır. Kapak spekulumu yerleştirildikten sonra binoküler indirekt oftalmoskop ve 20D ve 28D lens kullanılarak fundus muayenesine başlanır. Önce 20D lens yardımıyla ön segmentte pupilla genişliği ve iris damarları değerlendirilir . Gene 20D lens ile arka kutup artı ve artı öncesi hastalık varlığı açısından incelenir. 28D mercek ile zon1'in tamamlanıp tamamlanmadığı kontrol edilir.

Nazal retinanın vaskülarizasyonunun tamamlandığına ve retinanın tamamen olgunlaştığına karar vermek için ise skleral depresör veya nazofarengal kültür çubuğu yardımıyla indentasyon yapmak gerekli olabilir. Retina periferi muayene edilirken önce nazal retina muayene edilerek damarların zon3'e ulaşip ulaşmadığına karar verilir, sonra

temporal retina kontrol edilir. Hastalık tespit edilirse evresini tespit etmek için avasküler ve vasküler kavşak 360° taranır. Saptanan en yüksek evre hastalık evresi olarak not edilir.

Pupil dilatasyonunun iyi olmadığı ya da fundusun iyi değerlendirilmesini engelleyebilecek katarakt, vitre bulanıklığı gibi durumların olduğu zamanlarda 28D mercek kullanımı retina periferinin değerlendirilmesinde olduğu kadar pupillası zor genişleyen ve ortam bulanıklığı olan bebeklerin retinasının değerlendirilmesinde de oldukça yardımcıdır. Artı hastalık değerlendirilmesinde ise damar kalibrasyonu 28D mercekten daha ince seçildiği için 20D lens kullanımı daha faydalıdır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği PR Tanı ve Tedavi Merkezi'ne gerek kendi hastanemizden gerekse dış merkezden gelen Ekim 2013 ile Ekim 2014 tarihleri arasında PR gelişimi açısından tarama ve takibi yapılan 382 bebeğin dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Taramaya 37 hafta ve altında doğan bebekler alındı. Bebeklerin ilk göz muayeneleri doğumdan sonraki ilk dört-altı hafta içinde PR konusunda deneyimi olan aynı göz hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Bebekler muayene edilmeden 1 saat önce, pupillaları %0.5' lik tropikamid ve %2.5' luk fenilefrin yarı yarıya karıştırılarak hazırlanan damla ile 3'er kez 10'ar dk ara ile damlatılarak dilate edildi. Muayeneden önce %0.05 proparakain hidroklorür damlatılarak topikal anestezi sağlandı. Her bebeğe ayrı ayrı olmak üzere steril kapak spekulumu takılarak steril indantör kullanıldı. Muayene Archimed programı ile görüntülü Heine marka binoküler indirekt oftalmoskop kullanılarak yapıldı. Muayene esnasında 20 ve 28 dioptrilik volk marka lensler kullanıldı. Ön segment ve sonrasında arka segment değerlendirildi, fotoğrafları çekilerek arşivlendi. Bulgular ICROP kriterlerine uygun olarak hasta dosyalarına ve protokol defterine kaydedildi. Yapılan muayenede vaskülarizasyonu her kadranda ora serrataya kadar ulaşan retina matür olarak kabul edildi. Maturasyonunu tamamlamamış retina eğer zon 3'te ise 2 haftada bir, zon 2'de ise 10 günde bir, retinopati varlığında ise haftada bir, progresyon riski olan retinopati varlığında ise gün aşırı olacak şekilde takip programı düzenlenerek takibe alındı. Eşik hastalık gelişen bebekler zon 1 tutulumlu ise antiVEGF tedaviye, zon 2 tutulumlu ise ablatif tedaviye yönlendirildi. PR evrelemesi uluslararası retinopati sınıflandırılmasına göre yapıldı. Tüm bebeklerin doğum haftaları ve doğum kiloları ile muayene bulguları kaydedildi.

Bebekler gestasyon yaşına göre 28 haftanın altında doğan, 28-32, 32-35 ve 35-37 gestasyon haftaları arasında doğan bebekler olarak 4 gruba ayrıldılar.

Hastalar doğum ağırlıklarına göre <750gr, 750-999gr, 1000-1249gr, 1250- 1499gr, 1500-1749gr, 1750-1999gr, 2000-2499gr, >2500gr olmak üzere 8 gruba ayrıldılar.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Prematüre bebeklerin karakteristik ve PR ile ilgili özellikleri sayı ve yüzde olarak özetlendi. Bu

ölçümlerin PR varlığı, PR evresi, PR zonu, Plus hastalık varlığı gibi ölçümler arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Tez çalışması için Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 23.10.2014 tarihli 60 nolu karar ve aneah.ek.2014/60 sayılı belge ile onay alınmıştır. Tez çalışması Helsinki Bildirisi'ne uygundur.



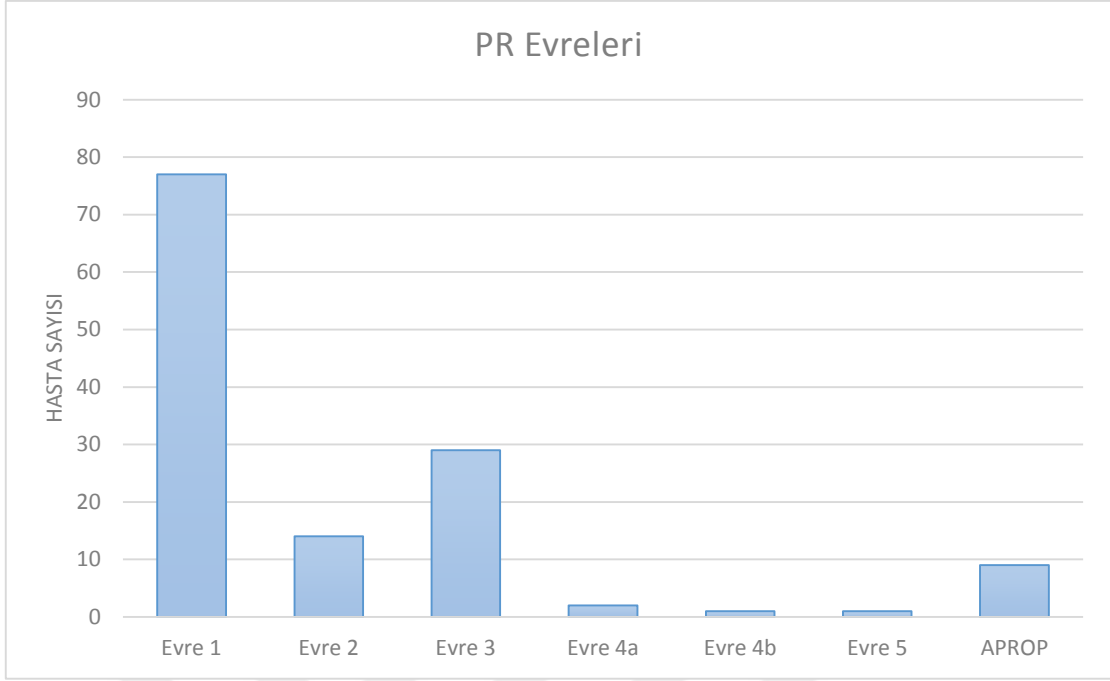
## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 382 prematüre bebeğin ortalama gestasyon yaşı  $31.9 \pm 2.1$  hafta (aralık: 25-37 hafta), ortalama doğum ağırlığı  $1575.4 \pm 495.2$  gr (aralık: 690-4050 gr) olarak bulundu.

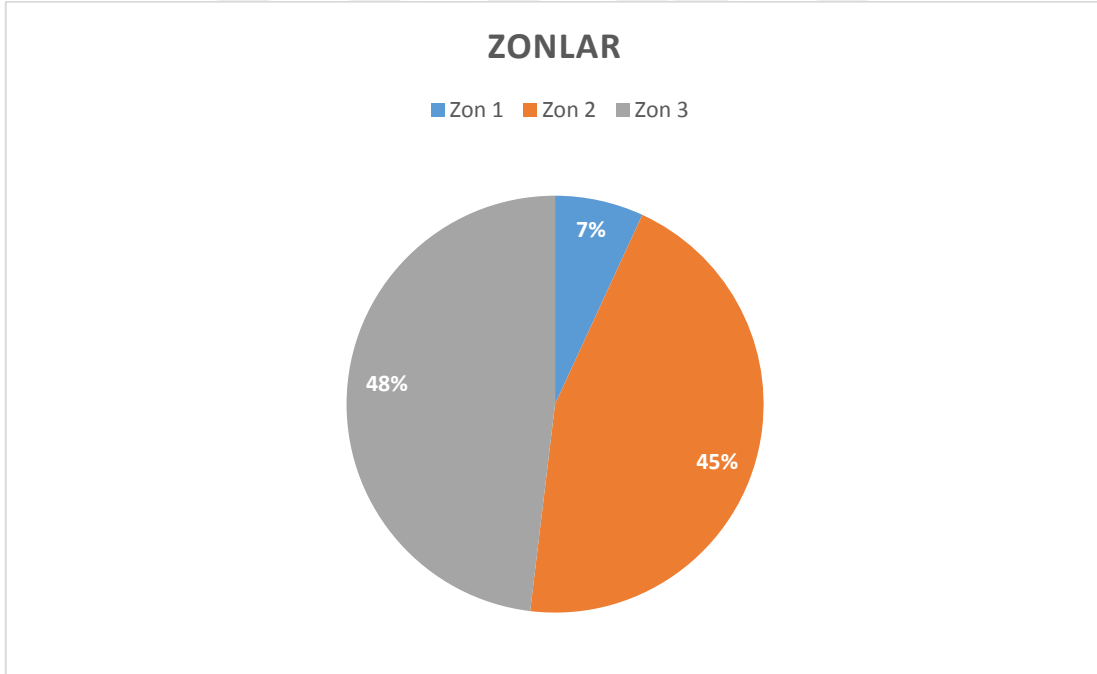
382 bebeğin 222 si kız(%58), 160 ı erkek(%42) idi. Bebeklerin 133'ünde (%35) PR görülürken, 249 bebekte (%65) PR saptanmamıştır. PR görülen 133 bebeğin, 77'si (%58) Evre 1, 13'ü (%10) Evre 2, 29'u (%22) Evre 3, 2'si (%2) Evre 4a, 1'i (%1) Evre 4b, 1'i (%1) Evre 5 ve 10'u (%8) APROP olarak tespit edilmiştir (Tablo 4) (Şekil 20). PR'li bebeklerin PR zonları; 10'unda (%8) Zon 1, 59'unda (%45) Zon 2 ve 63'ünde (%48) Zon 3 olarak belirlenmiştir (Şekil 21).

**Tablo 4. Bebeklerde görülen PR varlığı, evre ve zonları**

Ölçümler	Sayı (%)
PR	
Var	133 (35)
Yok	249 (65)
PR Evresi *	
Evre 1	77 (58)
Evre 2	13 (10)
Evre 3	29 (22)
Evre 4a	2 (2)
Evre 4b	1 (1)
Evre 5	1 (1)
APROP	10 (8)
PR Zon *	
Zon 1	10 (8)
Zon 2	59 (45)
Zon 3	63 (48)



**Şekil 20. PR evre dağılımı**

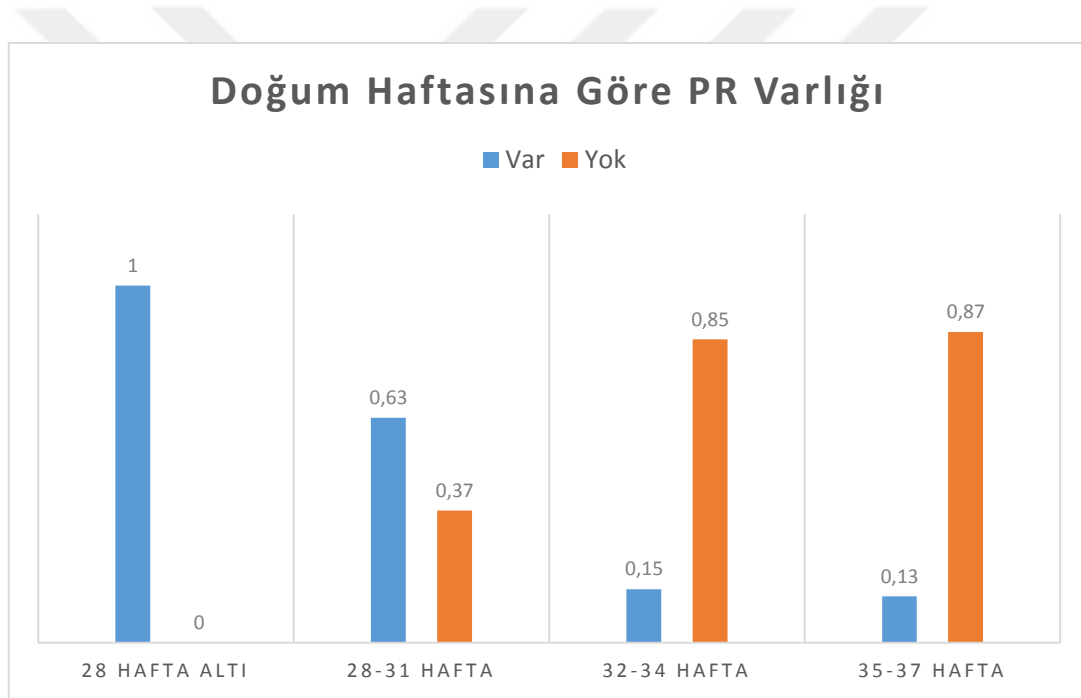


**Şekil 21. PR görülen bebeklerin PR Zon dağılımları**

382 bebekten 133'ünde (%35) çeşitli evrelerde PR geliştiği tespit edildi. PR gelişen bebeklerin ortalama gestasyon yaşı  $30.1 \pm 2.1$  hafta (aralık:24-35.9 hafta), ortalama doğum ağırlığı  $1263.6 \pm 390.2$  g (aralık:690-3190 g) olarak bulundu. 222 kız bebeğin

86'sında(%39), 160 erkek bebeğin 47'sinde(%29) PR geliştiği görüldü. Bebeğin cinsiyetine göre PR görülme durumunun istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür (p=0,065).

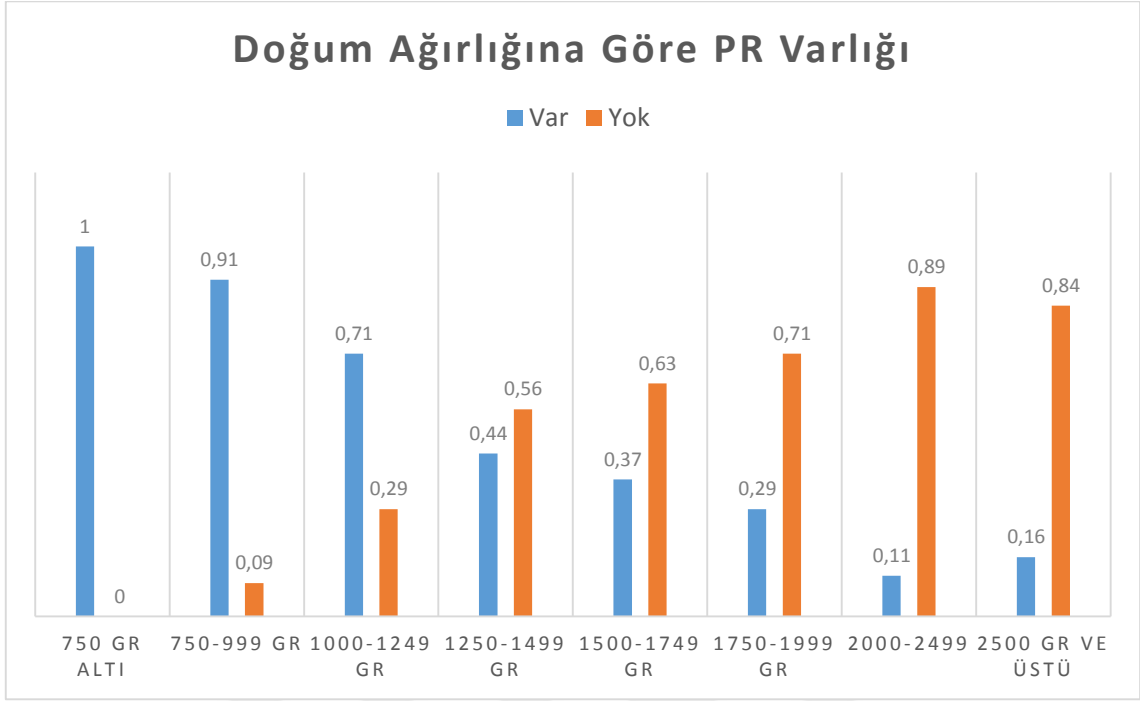
Doğum haftasına göre bebekler 28. gestasyon haftasından önce, 28 ile 32, 32 ile 35, 35 ile 37. gestasyon haftaları arasında doğanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Doğum haftasına göre PR görülme durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür (p<0,001). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse PR görülme riski o kadar yüksektir. Şekilden de görüldüğü gibi, 28 altı haftada doğan bebeklerin tamamında, 28-31 haftada doğan bebeklerin ise çoğunluğunda (%63) PR görülmektedir. Ancak 32 haftadan sonra doğan bebeklerde bu oran %15'lere gerilemektedir (Şekil 22).



Şekil 22. Doğum haftasına göre PR varlığı

Bebekler doğum ağırlıklarına göre <750gr, 750-999gr, 1000-1249gr, 1250- 1499gr, 1500-1749gr, 1750-1999gr, 2000-2499gr, >2500gr olmak üzere 8 gruba ayrıldılar. Doğum ağırlığına göre de PR görülme durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür (p<0,001) (tablo 5). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse PR görülme riski o kadar yüksektir. Şekilden de görüldüğü gibi, 1250 gr altı doğan bebeklerin çoğunluğunda PR görülmektedir. Bu oran 1250-2000 gr arasında %30 ile %45 arasında iken 2000 gr ve üstünde doğan bebeklerde %15'lere düşmektedir (Şekil

23).



Şekil 23. Doğum kilosuna göre PR varlığı

Tablo 5. PR görülen ve görülmeyen bebeklerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

Ölçümler	PR		P
	Var	Yok	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet			
Kız	86 (39)	136 (61)	0,065
Erkek	47 (29)	113 (71)	
Doğum haftası			
28 hafta altı	22 (100)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
28-31 hafta	76 (63)	44 (37)	
32-34 hafta	25 (15)	138 (85)	
35-37 hafta	10 (13)	67 (87)	
Doğum kilosu			
750 gr altı	3 (100)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
750-999 gr	21 (91)	2 (9)	
1000-1249 gr	22 (71)	9 (29)	
1250-1499 gr	23 (44)	29 (56)	
1500-1749 gr	28 (37)	48 (63)	
1750-1999 gr	19 (29)	47 (71)	
2000-2499	8 (11)	68 (89)	
2500 gr ve üstü	9 (16)	46 (84)	

PR gelişen 86 kız bebeğin 48'inde evre 1 (%56), 9'unda evre 2 (%11), 19'unda evre 3 (%22), 1'inde evre 4a (%1), 1'inde evre 4b (%1), 1'inde evre 5 (%1) ve 7'sinde aproprop (%8) geliştiği görülmüştür (tablo 6).

PR gelişen 47 erkek hastanın 29'unda evre 1 (%62), 4'ünde evre 2 (%9), 10'unda evre 3 (%21), 1'inde evre 4a (%2) ve 3'ünde aproprop (%6) tespit edilmiştir (tablo 6).

Bebeğin cinsiyetine göre PR evresinin istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür (p=0,940).

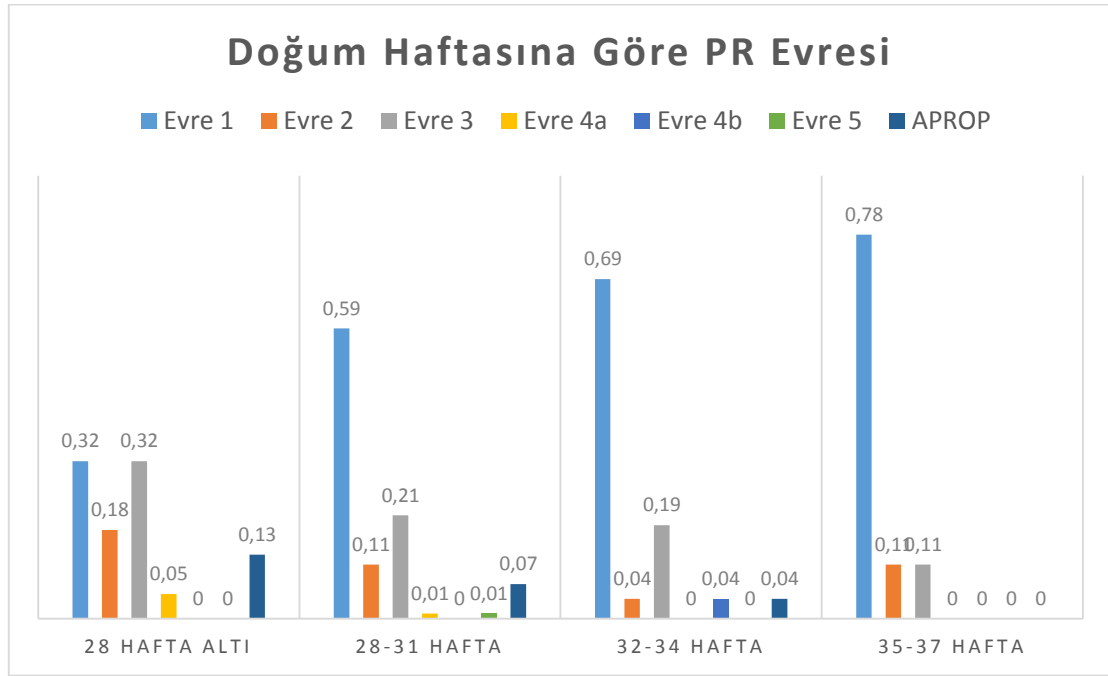
Doğum haftasına göre PR evresinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür (p=0,018). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşüğe PR evresi o kadar yüksektir. Tablodan da görüldüğü gibi, 32 haftadan sonra doğan bebeklerde PR evresi çoğunlukla Evre 1 iken 28-31 haftada doğan bebeklerde Evre 1 oranı %59, 28 altı haftada doğan bebeklerin ise %32 oranında Evre 1 görülmektedir.

Doğum ağırlığına göre de PR evresinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür. (p=0,038) Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşüğe PR evresi o kadar yüksektir .

**Tablo 6. PR evre dağılımı**

Ölçümler	PR Evresi							P
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4a	Evre 4b	Evre 5	APROP	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet								
Kız	48 (56)	9 (11)	19 (22)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	7 (8)	0,940
Erkek	29 (62)	4 (9)	10 (21)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	
Doğum haftası								
28 hafta altı	7 (32)	4 (18)	7 (32)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (13)	0,018
28-31 hafta	45 (59)	7 (10)	16 (21)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	6 (8)	
32-34 hafta	18 (69)	1 (4)	5 (19)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	
35-37 hafta	7 (78)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Doğum kilosu								
750 gr altı	0 (0)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0,038
750-999 gr	9 (43)	3 (14)	6 (29)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	
1000-1249 gr	11 (50)	4 (18)	4 (18)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	2 (9)	
1250-1499 gr	15 (63)	3 (13)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	
1500-1749 gr	15 (54)	0 (0)	10 (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11)	
1750-1999 gr	17 (90)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	
2000-2499 gr	4 (57)	1 (14)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	
2500 gr ve üstü	6 (67)	1 (11)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

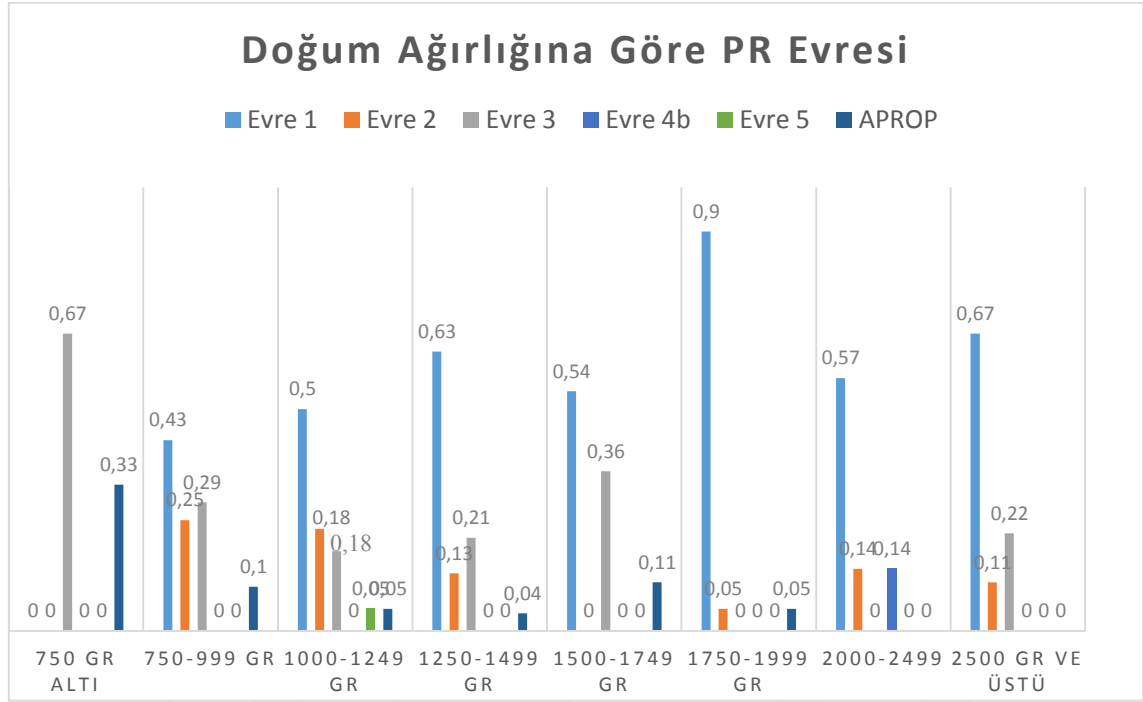
Doğum haftasına göre PR evrelerine bakıldığı zaman 28 hafta altında doğanlarda evre 1 PR oranı %32, evre 2 oranı %18, evre 3 oranı %32, evre 4 oranı %5, evre 5 oranı %0 ve aproprop oranı %13 iken 28-31 hafta arası doğanlarda bu oranlar sırasıyla %59, %10, %21, %1, %1 ve %8dir. 32-34 hafta arasında doğanlarda ise evre 1 pr oranı %59, evre 2 oranı %4, evre 3 oranı %19, evre 4 oranı %4, evre 5 oranı %0 ve aproprop oranı %4 tür. 35-37 hafta arası doğanlarada evre 4, evre 5 ve aproprop görülmezken evre 1, evre 2 ve evre 3 görülme oranları sırasıyla %78, %11, %11 dir (Şekil 24).



**Şekil 24. Doğum haftasına göre PR evresi**

Doğum kilosuna göre PR evre dağılımı 750 g altında evre 1, evre 2, evre 4 ve evre 5 %0 oranında görülürken evre 3 %67 ve aproprop %33 oranında görülmüştür. Evre 1, evre 2, evre 3, evre 4, evre 5 ve aproprop görülme oranları 750-999 gr arası doğan bebeklerde sırasıyla, %43, %14, % 29, % 5, %0 %10 iken 1000-1249 gr arası doğanlarda sırasıyla %50, %18, %18, %0, %5 ve %9, 1250-1499 gr arası doğanlarda %63, %13, %21, %0, %0 ve %4 oranında görülmüştür. 1500-1749 gr arası doğan bebeklerde evre 1 %54 oranında görülürken evre 3 %36 ve aproprop %11 oranında görülmüştür. Evre 2, evre 4 ve 5 görülmemiştir. 1750-1999 gr arası doğan olgularda evre 1, evre 2 ve aproprop görülmüş olup oranları sırasıyla %90, %5, %5 tir. 2000-2499 gr arası doğan bebeklerde evre 1 %57

oranında görülürken evre 2 %14, evre 4 %28 oranında görülmüştür. 2500 gr üzeri doğanlarda evre 1 PR %67, evre 2 PR %11 ve evre 3 PR % 22 oranında görülüp diğer evreler hiç görülmemiştir (Şekil 25).



**Şekil 25. Doğum kilosuna göre PR evresi**

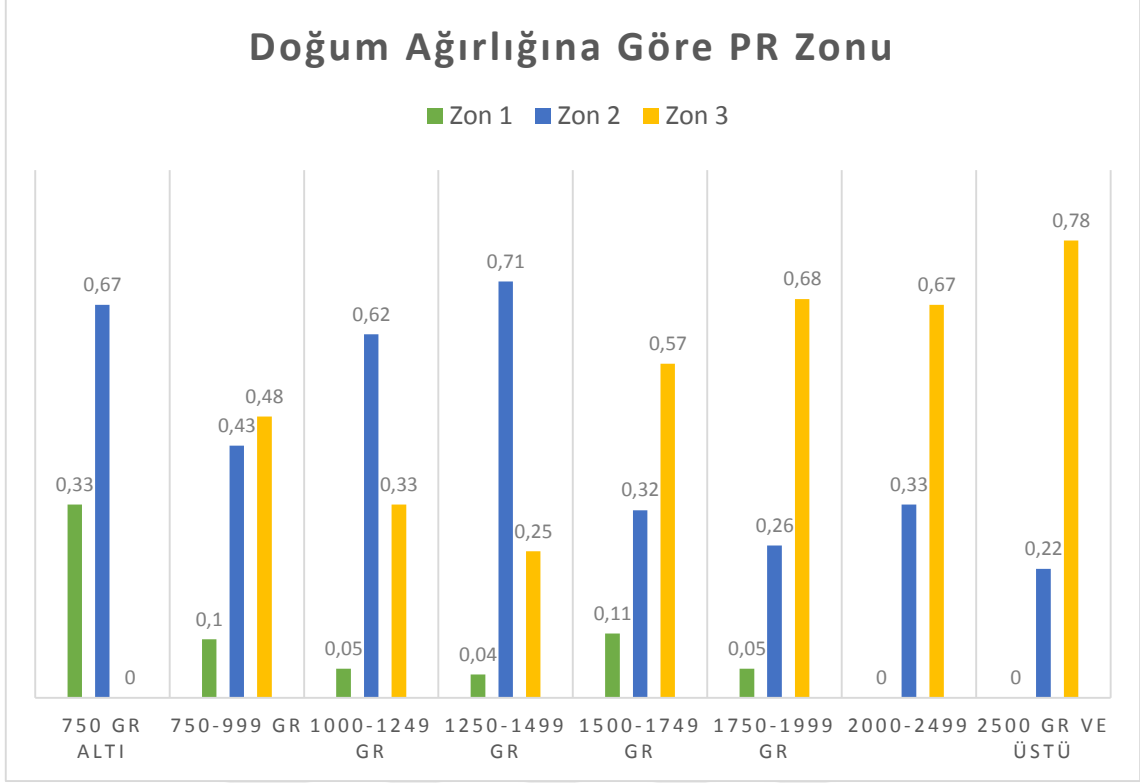
Tablo 7 de PR zonunun cinsiyet, doğum haftası ve doğum kilosuna göre dağılımı gösterilmiştir. Bu verilerden bebeğin cinsiyetine göre PR zonunun istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür ( $p=0,981$ ). Ayrıca doğum haftasına göre de PR zonunun istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür ( $p=0,657$ ).

Doğum ağırlığına göre PR zonunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür ( $p=0,002$ ). Buna göre doğum ağırlığı düşük olanlarda daha çok zon 1 ve 2 görülürken, doğum ağırlığı yüksek olanlarda daha çok zon 3 görülmektedir.

**Tablo 7. PR zon dağılımı**

Ölçümler	PR Zon			P
	Zon 1	Zon 2	Zon 3	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet				
Kız	6 (7)	38 (45)	40 (48)	0,981
Erkek	3 (6)	21 (45)	23 (49)	
Doğum haftası				
28 hafta altı	3 (14)	11 (50)	8 (36)	0,657
28-31 hafta	5 (7)	34 (45)	36 (48)	
32-34 hafta	1 (4)	11 (44)	13 (52)	
35-37 hafta	0 (0)	3 (33)	6 (67)	
Doğum kilosu				
750 gr altı	1 (33)	2 (67)	0 (0)	<b>0,002</b>
750-999 gr	2 (10)	9 (43)	10 (48)	
1000-1249 gr	1 (5)	13 (62)	7 (33)	
1250-1499 gr	1 (4)	17 (71)	6 (25)	
1500-1749 gr	3 (11)	9 (32)	16 (57)	
1750-1999 gr	1 (5)	5 (26)	13 (68)	
2000-2499	0 (0)	2 (33)	4 (67)	
2500 gr ve üstü	0 (0)	2 (22)	7 (78)	

750 gr altında doğan bebeklerin %33'ünde zon 1 de PR görülürken %67'sinde zon 2 de PR görülmüştür. 750-999 gr arası bebeklerde zon 1, zon 2 ve zon 3 te PR görülme oranları sırasıyla %10, %43 ve %48 dir. 1000-1249r g arası doğan bebeklerde zon 1 PR oranı %5, zon 2 PR oranı %62 ve zon 3 PR oranı %33 tür. 1250-1499 gr arası bebeklerde zon 1, zon 2 ve zon3 te PR görülme oranları sırasıyla %4, %71, %25 tir. 1500-1749 gr arası bebeklerin %11'inde zon 1 de PR görülürken zon 2 ve zon 3 te PR görülme oranları %32 ve %57 dir. 1750-1999 gr arası doğan bebeklerde PR en sık zon 3 te %68 oranıyla görülürken zon 1 de bu oran %5 zon 2 de ise %26 dır. 2000-2499 gr arası bebeklerde zon 1 de PR hiç görülmemişken zon 2 PR sıklığı %33, zon 3 PR sıklığı ise %67 dir. 2500 gr ve üstünde doğan bebeklerde de zon 1 PR hiç görülmemiştir. Bu bebeklerde zon 2 PR %22, zon 3 PR ise 78 oranında görülmüştür (Şekil 26).



**Şekil 26. Doğum kilosuna göre PR zonu**

382 bebeğin 32'sinde (%8) plus hastalık tespit edilmiştir. PR gelişen 133 olguda bu oran %24 tür.

Bebeğin cinsiyetine göre Plus hastalık görülme sıklığının istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür ( $p=0,709$ ).

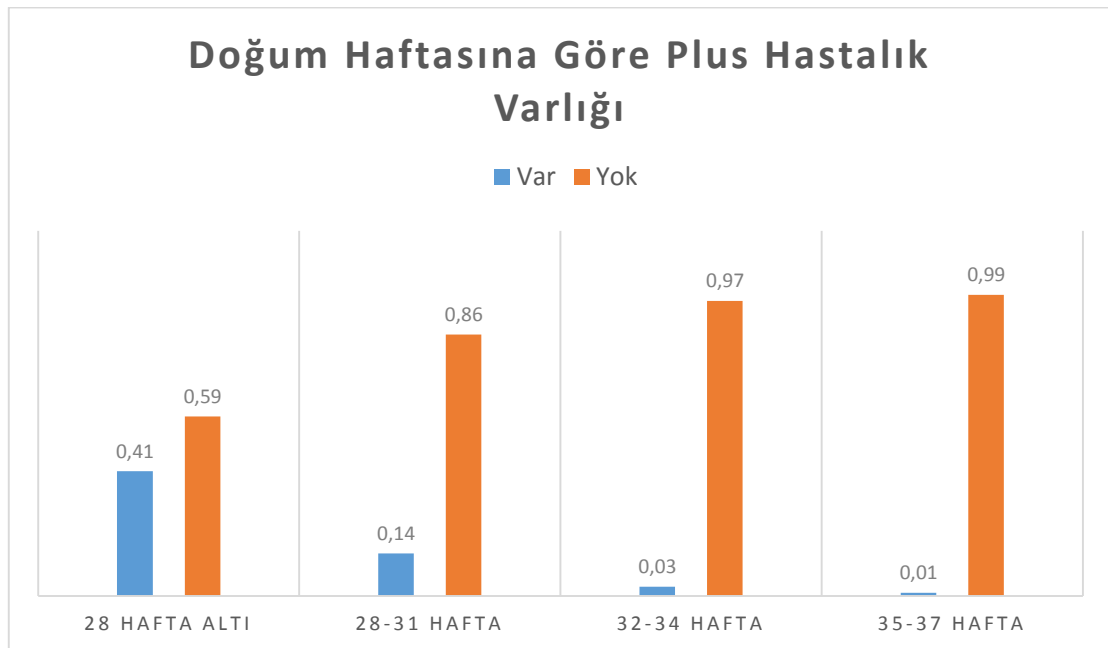
Doğum haftasına göre Plus hastalık görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür ( $p<0,001$ ). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse Plus hastalık görülme sıklığı o kadar yüksektir. Tablodan da görüldüğü gibi, 32 haftadan sonra doğan bebeklerde Plus hastalık neredeyse hiç görülmezken, 28-31 haftada doğan bebeklerde Plus hastalık görülme oranı %14, 28 altı haftada doğan bebeklerin ise %41 oranında Plus hastalık görülmektedir.

Doğum ağırlığına göre de Plus hastalık görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür ( $p<0,001$ ). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse Plus hastalık görülme sıklığı o kadar yüksektir (Tablo 8).

**Tablo 8. Plus hastalığın dağılımı**

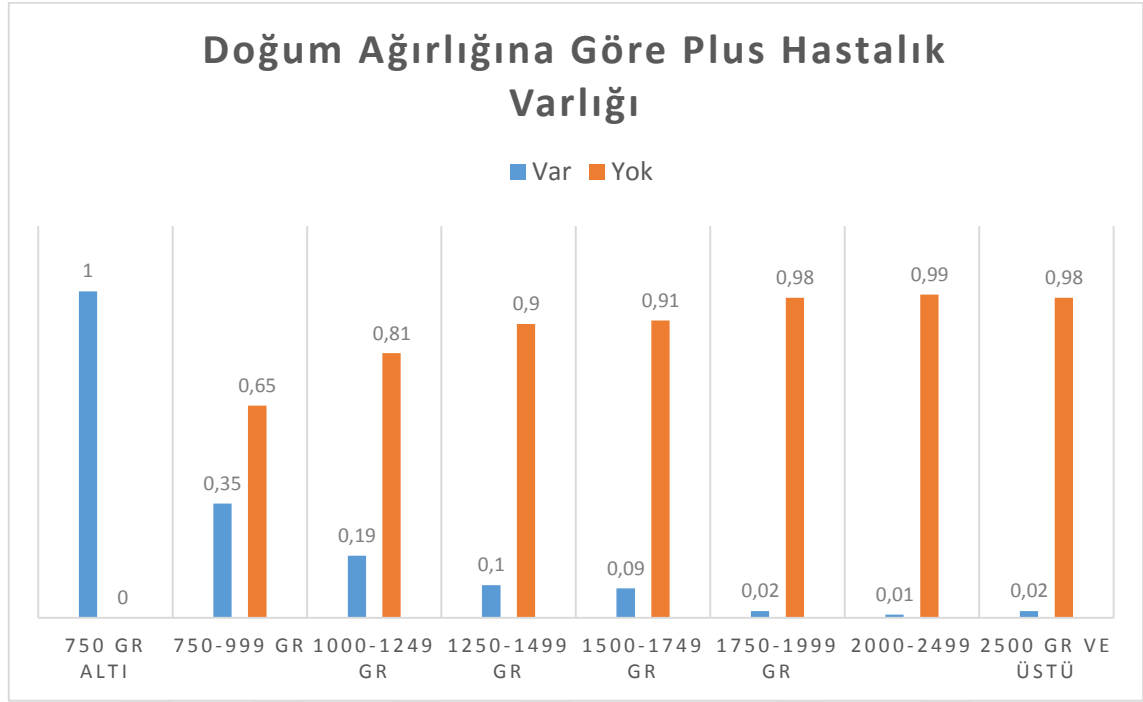
Ölçümler	Plus hastalık		P
	Var	Yok	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet			
Kız	20 (9)	202 (91)	0,709
Erkek	12 (8)	148 (92)	
Doğum haftası			
28 hafta altı	9 (41)	13 (59)	<b>&lt;0,001</b>
28-31 hafta	17 (14)	103 (86)	
32-34 hafta	5 (3)	158 (97)	
35-37 hafta	1 (1)	76 (99)	
Doğum kilosu			
750 gr altı	3 (100)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
750-999 gr	8 (35)	15 (65)	
1000-1249 gr	6 (19)	25 (81)	
1250-1499 gr	5 (10)	47 (90)	
1500-1749 gr	7 (9)	69 (91)	
1750-1999 gr	1 (2)	65 (98)	
2000-2499	1 (1)	75 (99)	
2500 gr ve üstü	1 (2)	54 (98)	

28 hafta altında doğan bebeklerde %41 oranında plus hastalık görülürken bu oran 28 ile 31 hafta arası doğan bebeklerde %14, 32 ile 34 hafta arası doğan bebeklerde %3 ve 35 ile 37 hafta arasında doğan bebeklerde %1 oranında görülmüştür (Şekil 27).



**Şekil 27. Doğum haftasına göre plus hastalık varlığı**

Yine plus hastalık varlığı 750 gr altında doğan olgularda %100 oranında görülürken bu oran şekil 28 de görüldüğü gibi doğum kilosu arttıkça düşmektedir (Şekil 28).



Şekil 28. Doğum kilosuna göre plus hastalık varlığı

382 bebeğin 28'unda (%7) eşik hastalık saptandı. Doğum ağırlığına göre eşik hastalık varlığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür ( $p=0,011$ ). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse eşik hastalık görülme oranı o kadar yüksektir (tablo 9). Bebekler doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığı zaman 750 gr altında doğan bebeklerin %100'ünde, 750-999 gr arası doğanların %33 ünde eşik hastalık gelişirken bu oran 1000-1249 gr arası doğanlarda %18, 1250-1499 gr arası doğanlarda %22, 1500-1749 gr arası doğanlarda %25, 1750-1999 gr arası doğanlarda %5, 2000-2499 gr arası doğanlarda %0, 2500 gr üstünde doğanlarda %11 oranında görülmüştür. Doğum haftalarına göre bakıldığında ise 28 hafta altında doğanların %36'sinde eşik hastalık gelişmiş, bu oran 28-31 hafta arasında %18, 32-34 hafta arasında %20, 35-37 hafta arasında %10'dur.

**Tablo 9. Eşik hastalık dağılımı**

Ölçümler	Eşik hastalık durumu		P
	Yok	Var	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet			
Kız	68 (79)	18 (21)	0,999
Erkek	37 (79)	10 (21)	
Doğum haftası			
28 hafta altı	14 (64)	8 (36)	0,475
28-31 hafta	62 (82)	14 (18)	
32-34 hafta	20 (80)	5 (20)	
35-37 hafta	9 (90)	1 (10)	
Doğum kilosu			
750 gr altı	0 (0)	3 (100)	
750-999 gr	14 (67)	7 (33)	
1000-1249 gr	18 (82)	4 (18)	
1250-1499 gr	18 (78)	5 (22)	<b>0,011</b>
1500-1749 gr	21 (75)	7 (25)	
1750-1999 gr	18 (95)	1 (5)	
2000-2499	8 (100)	0 (0)	
2500 gr ve üstü	8 (89)	1 (11)	

PR gelişen 133 bebekten 99'una (%74) tedavi gerekmemiştir ve bu bebekler takip edilmiştir. PR gelişen bebeklerin ortalama doğum haftası  $29.1 \pm 2.5$  hafta, ortalama doğum ağırlığı ise  $1241.8 \pm 519.5$  g dir. 11 bebeğe (%9) intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmış, Ranizumab tedavisi uygulanan 1 (%10) hastanın PR evresi evre 3 ve 10 (%90) hastanın ise APROP olduğu görülmüştür. 19 hastaya (%14) lazer tedavisi yapılmıştır. Lazer tedavisi yapılan hastaların 18'i (%95) evre 3, 1'i (%5) evre 4a hastalığa sahiptir. Lazer ve ranibizumab'ın kombine uygulandığı 1 hasta (%1) vardır (tablo 10 ve 11).

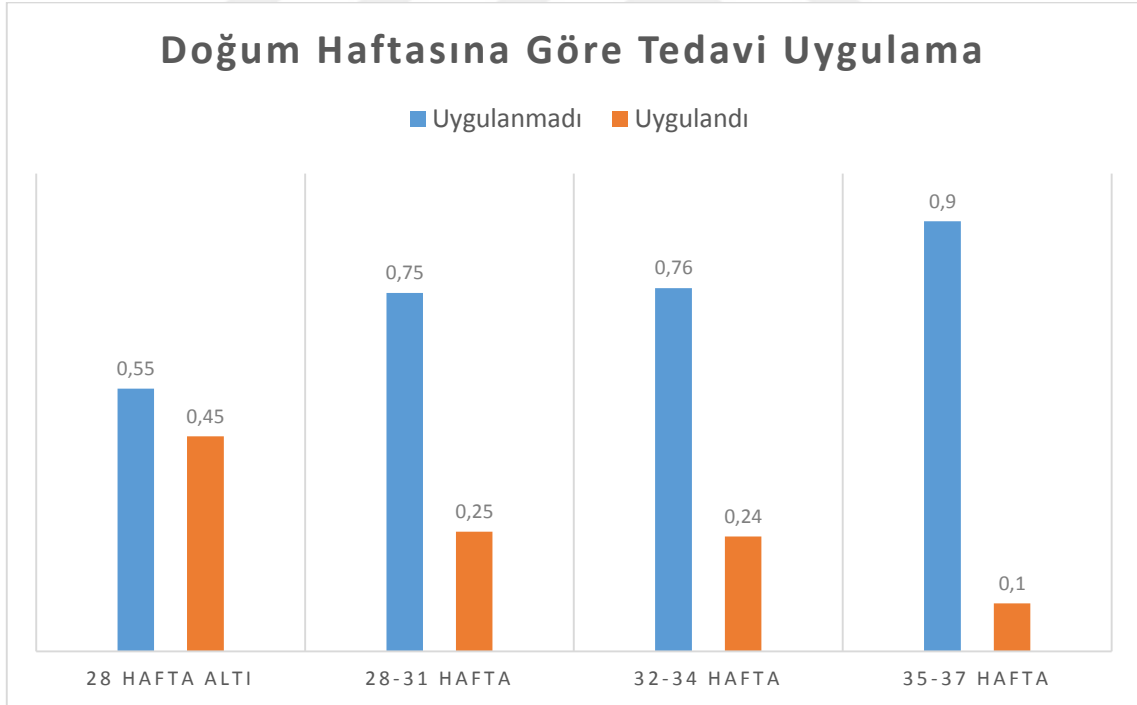
**Tablo 10. PR hastalarında tedavi dağılımı**

Tedavi – PR hastalarında	Sayı (%)
Tedavi	
Takip	99 (74)
Ranizumab	11 (9)
Lazer	19 (14)
Lazer+Ranizumab	1 (1)
Cerrahi+Lazer	3 (2)

**Tablo 11. Tedavi-evre dağılımı**

Ölçümler	Tedavi				P
	Ranizumab	Lazer	Lazer+Ranizumab	Cerrahi+Lazer	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
ROP Evresi					
Evre 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Evre 3	1 (10)	18 (95)	1 (100)	0 (0)	
Evre 4a	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (33)	<0,001
Evre 4b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	
Evre 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	
APROP	10 (90)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

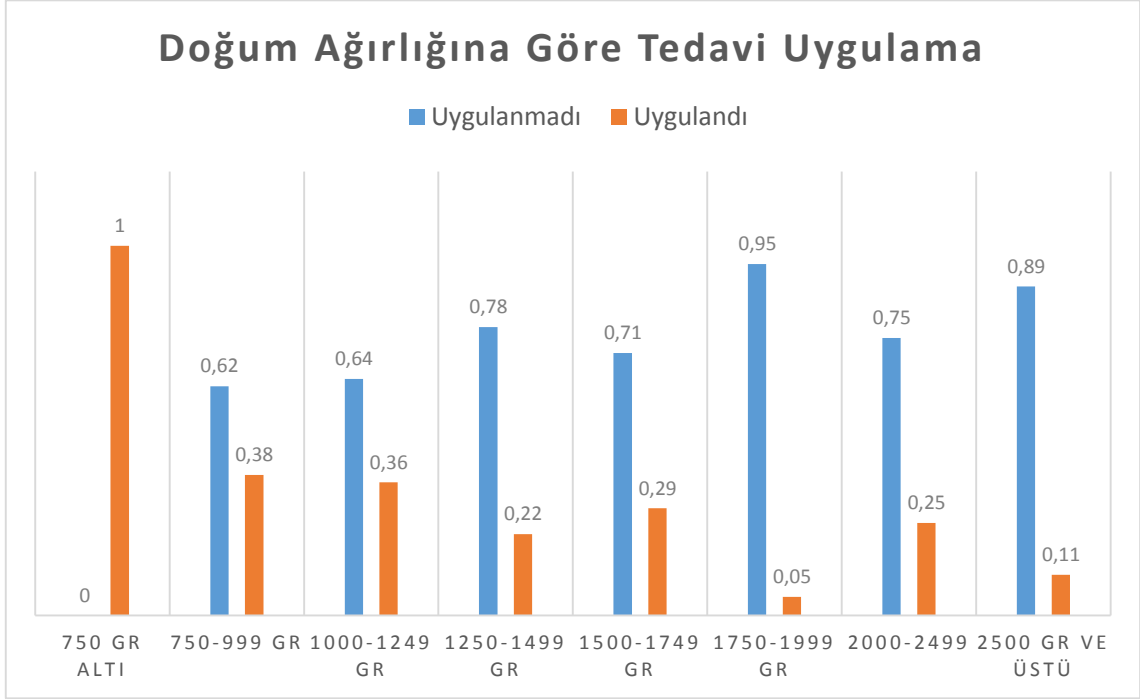
Doğum haftasına göre tedavi uygulama durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür (p=0,043). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse tedavi uygulama oranı o kadar yüksektir (Şekil 29).



**Şekil 29. Doğum haftasına göre tedavi uygulama**

Doğum ağırlığına göre de tedavi uygulama durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür (p=0,003). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar

düşükse tedavi uygulama oranı o kadar yüksektir (Şekil 30).



Şekil 30. Doğum kilosuna göre tedavi uygulama

## 5.TARTIŞMA

Neonatoloji alanında artan hızlı gelişimle birlikte, günümüzde daha fazla sayıda ve daha erken doğmuş preterm bebekler yaşatılmaktadır. Preterm bebeklerde sağ kalımın artması yanısıra, sekelli yaşayan bebeklerin sayısında da önemli artışlar olmaktadır. Preterm bebeklerin en önemli morbiditelerinden olan prematüre retinopatisi, hastanın uzun dönemde bilişsel ve nörogelişimsel prognozunu da etkileyebilen, aileler ve yenidoğan ekibi üzerinde önemli üzüntüye yol açan bir klinik durumdur. Daha fazla sayıda küçük preterm bebeklerin yaşatılıyor olması, PR insidansını da artırmıştır(221). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde ise çoğul gebelikler ve bunun sonucunda da erken doğumların sayısı giderek artmaktadır.

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağında körlüğün en başta gelen sebeplerindendir ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındaki körlüğün %10' unu oluşturur(221). Birçok prematüre bebekte PR gelişebilmesine rağmen bunların büyük çoğunluğu tedavi gerektirmeden gerileyen hafif hastalıktan ileri gitmez (27). Bu bebeklerin şiddetli PR gelişen ufak bir kısmı ise retina taraması ile saptanabilir. Şiddetli hastalık eğer tedavi edilmezse ciddi görme kaybına yol açabilir. Erken tanı ve tedavi ile önlenebilir bir hastalık olması PR tarama programlarının önemini arttırmıştır. PR, vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinada gelişen bir hastalık olduğundan PR gelişiminde en başta yer alan risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik yaşıdır(64,222).

Değişik ülkelerin değişik tarama programları mevcuttur. Tarama kapsamına alınacak bebekler risk faktörlerinin varlığı ve klinik deneyimlere dayalı olarak değişik ekollerde farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin ortak görüşü ile 1500 gram veya 30 hafta ve altında doğan bebeklerin PR için taranması önerilmekte, otuz haftanın üzerinde veya 1500-2000 gram arasında olup sistemik hastalık eşlik eden riskli bebekler de tarama kapsamına alınabilmektedir(209). İngiltere'de ise 1501 gramdan az ve/veya 32 haftanın altında doğan bebeklere PR taraması önerilmektedir(223). Bazı ülkelerde ise rutin olarak 37 haftadan daha erken doğan bebekler rutin muayene edilmektedir. Gilbert ve ark, gelişmiş ülkelerde uygulanan tarama kriterlerinin sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde

uygulanması durumunun uygun olmayacağını, bu bölgeler için tarama kriterlerinin daha geniş tutulmasının daha yararlı olacağını bildirmişlerdir(52). Öte yandan Shah ve ark. ABD’de önerilen tarama kriterlerini uygulamaları durumunda 41, Chen ve ark. ise 34 tedavi edilmesi gereken çok ciddi PR olgusunun atlanacağını bildirmişlerdir(224,225). Ayrıca Chaudhari ve ark. gebelik haftaları 33 ve 34 hafta olan altı bebekte tedavi gerektiren PR tespit etmiştir; yine aynı çalışmada tedavi edilen altı bebeğin doğum ağırlığının 1500-1999 gram arasında olduğu bildirilmiştir(226). Bu veriler düşünüldüğünde gelişmiş ülkelerde bile prematür retinopatili bebeklerin atlanılabileceği görülmektedir.

Ülkemizde hangi bebeklerin taranacağı konusunda tam bir fikir birliği mevcut değildir. Değişik kliniklerin değişik sonuçları ve tarama kriteri tavsiyeleri mevcuttur. Sarıkabadayı ve ark. 32 hafta ve 1500 gram altında doğan bebeklerin taranmasının uygun olacağını bildirmişlerdir(227). Mutlu ve ark. Yaptıkları çalışmada 32 hafta üzeri herhangi bir bebekte tedavi ihtiyacının olmadığını ifade etmişlerdir(228). Ama Özbek ve ark.nın yaptıkları çalışmada 32 hafta ve 1500gr üzeri doğan birçok bebekte evre 3 ve daha ileri PR geliştiğini saptamışlardır(38). Bölgemizde Esen ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise tedavi gereken 100 bebeğin 16’sı (%16) 1500 gram, 8’i (%8) 32 hafta ve üzerinde doğdukları belirtilmiştir(35). Akman ve ark. 34 hafta ve 1850 gram altında doğan bebeklerin taranmasının uygun olacağını, Akçakaya ve ark. ise 34 hafta ve 2000 gram altın doğan bebeklerin taranmasının uygun olduğunu söylemişlerdir(34, 229).

Biz kendi kliniğimizde 34 haftalık 2400 gram doğmuş bir prematürede evre 4b PR geliştiğini gördük. Evre 3 PR tespit ettiğimiz bebeklerden 1 tanesi 36 haftalık doğmuştur. Yine acil intravitreal ranibizumab tedavisi uyguladığımız 10 aprop hastasından 1 tanesi 34 haftalık olarak doğmuştur. 2500 g üzeri dünyaya gelen bebeklerden %22 sinde evre 3 PR geliştiğini gözlemledik. Bu verilerden yola çıkarak ülkemizde PR açısından taranacak bebeklerde sınırların ABD ve İngiltere’de uygulanandan geniş tutulmasını, 36 hafta ve/veya 2500 g altı bebeklerin taranması gerektiği kanısındayız.

Ülkemizde PR sıklığı ile yapılan birçok çalışma vardır. Kliniğimizdeki PR sıklığı %35’tir. Tedavi edilen hastaların oranı ise %9.5’tir. Ülkemizde bildirilen PR insidansı, %10-%35 arasında değişmektedir. Bizim kliniğimizdeki PR sıklığı %35’tir ve ülkemizde bildirilen sıklığın üst sınırında yer almaktadır. Çünkü kliniğimiz bir merkezdir ve tedavi amacıyla bebekler sevk edilmektedir. Dolayısıyla bölgemizdeki bu yüksek oran

tarama protokolünde göz önünde bulundurulmalıdır. Kavuncuoğlu ve arkadaşları 1379 hastada PR gelişimi oranını %23 olarak bildirmişlerdir(33). Ziylan ve arkadaşları ise takip ettikleri 240 bebekten %19'unda PR ,%2.5'inde ise tedavi gerektiren hastalık geliştiğini bildirmişlerdir(230). Mutlu ve arkadaşları ise gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan 318 bebeğin %37.1'inde PR geliştiğini, PR gelişen bebeklerden %16.1'inin tedavi edildiğini bildirmişlerdir(228). Esen ve ark. muayene ettikleri 1250 bebeğin 100'ünde (%8) tedavi gerektiren evrelerde PR tespit etmişlerdir(35). Dünya genelinde PR nedeniyle körlük insidansı 1:820, prevalansı yılda 50.000 olarak bildirilmektedir(53). Yabancı ülkelerde yapılan çalışmalardan da bahsetmek gerekirse Clark ve ark. PR sıklığını 1500 gr altındaki bebeklerde %51 olarak bildirmiş olup Darlow ise PR sıklığını %21 olarak bildirmiştir(231,232). Brezilya'dan Fortes-Filho 467 hastada PR gelişimi oranını %23.8, tedavi gerektiren hastalık gelişimi oranını %5.1 olarak bildirmiştir(233). Lad ve arkadaşları Amerikan Ulusal Yatan Hasta Bilgi Bankası'nı taramışlar ve hastanede 28 günden uzun süre kalan prematüre bebeklerde PR gelişimi oranının %15.58 olduğunu saptamışlardır(47). Yakın zamanda yapılan Amer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PR sıklığı %23.31 tedavi ihtiyacı olan bebek sıklığı ise %6.4 olarak bildirilmiştir(234). Hindistan'dan yapılan çalışmalarda PR sıklığı %32 ile %47.27 arasında bildirilmiştir(135, 235, 236).

Doğum ağırlığı ile PR gelişimini inceleyen yayınlar da mevcuttur. Erzurum'dan Kulaçoğlu ve ark., PR gelişme oranını, doğum ağırlığı 1000 gr'nin altında olan bebeklerde %50, 1000-1250 gr arasındaki bebeklerde %41.66, 1251-1500 gr arasındaki bebeklerde %32.53, 1500 gr'nin üstündeki bebeklerde %11.49 olarak bildirmişlerdir(237). İstanbul'dan Altunbaş ve ark. ise bu oranları sırayla %78.9, %47.2, %38.5 ve %12.6 olarak bildirmişlerdir(36). İzmir'den Özbek ve ark. doğum ağırlığı 1.000 g altı olgularda %86.6, 1.001-1.250 g arası olgularda %57.1, 1.251-1.500 g arası olgularda %29.3 ve 1.500 gr üzeri olgularda %21 oranında PR saptamıştır(38). Kayseri'den Öner ve ark.'nın çalışmasında takip edilen 306 prematüre olguda %20.9 oranında PR bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1.500 gr üzeri bebeklerde PR %5.8 iken 1.000 gr altı bebeklerde %89.2 olarak saptanmıştır(39). Randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasında 1.251 gr'dan küçük 4.099 yenidoğanın değerlendirilmesinde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir. Doğum

ağırlığı 750 gr'dan küçük olan bebeklerin %90'ında, 750-999 gr olanların %78'inde ve doğum ağırlığı 1.000-1.250 gr arasında olanların %47'sinde çeşitli derecelerde PR saptanmıştır(27). İstanbul'dan Özcan ve ark. ise 1000 gr altında doğan bebeklerde %71.1, 1000-1250 gr arası olgularda %37, 1251-1500 gr arası olgularda %38, 1500-2000 gr arası olgularda %30 ve 2000 gr üzeri olgularda %4 oranında PR saptamışlardır(40). Ankara'dan Sönmez ve ark.'nın yaptıkları çalışmada doğum ağırlıklarına göre PR görülme oranları incelendiğinde doğum ağırlığı 1000 gr altında olan olgularda %92, doğum ağırlığı 1000-1250 gr arasında olan olgularda %56, 1251-1500 gr arasındaki olgularda %34.5 ve 1500 gr üstünde olan olgularda %20 oranında değişik evrelerde PR saptanmıştır(41). Yine İzmir'den Zengin ve ark. doğum ağırlığı 750 gr'ın altında olan bebeklerin %88.9'unda PR geliştiğini, 1750-2000 gr arasında doğan bebeklerde %28.6'sında PR gelişimi tespit ettiklerini, 2000 gr'ın üzerinde doğan bebeklerin %13.9'unda PR gelişimi tespit edildiğini bildirmişlerdir(238). Good ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada 1251 g altında doğan bebeklerin %68'inde PR tespit etmişlerdir(239).

Bizim çalışmamızda ise 750 gr altında doğan bebeklerde PR görülme oranı %100, 750-999 gr arası doğan bebeklerde %91, 1000-1249 gr arası doğan bebeklerde %71, 1250-1499 gr arası doğanlarda %44, 1500-1749 gr arası doğanlarda %37, 1750-1999 gr arası doğanlarda %29, 2000-2499 gr arası doğanlarda %11 ve 2500 gr üzeri doğanlarda %16 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 1500 gr altındaki bebeklerde PR görülme sıklığı ülkemizde diğer bölgelerde yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum sosyoekonomik düzey farklılığından kaynaklanabilir ve ülkemizde bölgeler arasındaki PR sıklığı farklılığını göstermektedir. Öte yandan diğer çalışmalarda elde edilen doğum ağırlığı küçüldükçe PR görülme oranı artışı bizim çalışmamızda da görülmüştür.

Doğum haftası ile PR arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlara baktığımızda CRYO-ROP çalışmasında 27 gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde PR insidansı %83 olarak bildirilirken, Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative (ETROP) grubunun, 1251 gr'nin altındaki 6998 bebek ile yaptığı çalışmada, PR görülme oranı, 27 hafta ve altında doğan bebeklerde %89, 28-31 haftalık bebeklerde %51.7, 32 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise %14.2 olarak bildirilmiştir(29). Palmer ve ark. 32 hafta altında doğan bebeklerde % 68.4, 32 hafta ve üzerinde ise % 29.5 oranında

prematüre retinopatisi geliştiğini bildirirken, Fledelius, 28 haftadan küçük prematürelere PR insidansını % 72 ve 29-30 haftalık prematürelere % 17, 31-32 haftalık olanlarda ise % 8 olarak bildirmiştir(27,240). Fielder ve ark. PR sıklığını 32 hafta ve altında doğan bebeklerde % 67.2, 32 hafta üzerinde ise % 26 oranında bulurken Clark ve ark. gestasyon yaşı 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde PR saptamamışlardır(241). Fortes-Filho ve arkadaşları 28. gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde %43, 28-32. gestasyon haftaları arasında doğanlarda %23.3, 32. gestasyon haftasından sonra doğan bebeklerde %11.8 oranında PR gelişimi bildirmişlerdir(233). Ükemizde yapılan çalışmalara bakacak olursak Mutlu ve arkadaşları 28. gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde PR insidansını % 78.8, 29-32 gestasyon haftaları arasında doğanlarda %49.1, 32-34 gestasyon haftaları arasında doğanlarda ise %37.1 bulmuşlardır(228). Gülten ve ark., doğum haftası 36 ve altında olan 205 bebeği inceledikleri çalışmalarında, PR görülme oranını, 28 haftanın altında %40, 29-32 haftalık bebeklerde %13, 33 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise %2 olarak bildirmişlerdir(242). Gezer ve ark. PR sıklığını 28 haftadan küçük bebeklerde %59, 29-32 hafta arasında doğan bebeklerde %24.3, 33-36 hafta arası doğan bebeklerde ise %6.8 olarak bildirmiştir(243). Özcan ve ark. ise 29 haftadan küçük olgularda %16, 30-33 hafta arasındakilerde %17, 34-37 hafta arasındaki bebeklerde %6 olarak saptamışlardır(244). Özbek ve ark. gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olan olgularda PR sıklığını %75.8, 29-32 hafta arası olgularda %31.5 ve 33-37 hafta arası olgularda %23.6 olarak bildirmişlerdir(38). Şahin ve ark. 28 hafta ve altında doğan bebeklerde PR sıklığını %60, 29-30 hafta arasındaki olgularda %46, 31-32 hafta arasında doğanlarda %21 ve 32 hafta sonrasında doğanlarda %11 olarak rapor etmişlerdir(245). Yaman ve ark. ise 28 haftanın altındaki bebeklerde %25, 29 hafta ve üstünde ise %1.3 oranında PR saptamışlardır(121). Sönmez ve ark. gestasyonel yaşı 30 hafta ve altında olan bebeklerde %71.2 ve gestasyonel yaşı 30 haftanın üzerinde olan bebeklerde %28.4 PR bulguları saptamışlardır(41). Kavurt ve ark'nın 2012 de yayınlanan makalelerinde 28 hafta altında doğan bebeklerde PR sıklığı %31.8 bulurken bu oran 29-32, 33-35 hafta arasında doğan bebeklerde sırasıyla %17.4 ve %3.1 olarak saptanmıştır(42). Kocabeyoğlu ve ark. ise 28 hafta ve altında doğan bebeklerde PR sıklığını %55.6, 29-32 hafta arası doğanlarda %40.9 ve 33 hafta ve üstü doğanlarda %3.4 olarak rapor etmişlerdir(246). Kulaçoğlu ark'nın yapmış oldukları çalışmada ise Gestasyon yaşı <28 hafta olanlarda PR sıklığı %71.4, 29-32 hafta arasında % 30.9 ve 33-

36 hafta arasında da % 7.5 olarak bulunmuştur(237). Zengin ve ark'nın 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında 28. gebelik haftasının altında doğan bebeklerin %72.9'unda PR geliştiği, 28-32 gebelik haftası arasında doğan bebeklerin ise %58.6'sında PR geliştiği, 32 hafta ve üzeri gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin ise %24.2'sinde PR geliştiği bildirilmiştir(238). Amerika'da çok merkezli başka bir çalışmada PR insidansı 32 hafta ve üzeri bebeklerde %8, 27-31 haftada %19, 27 hafta ve daha küçük bebeklerde %43 bulunmuştur(239).

Bizim takip ettiğimiz 28 altı haftada doğan bebeklerin tamamında, 28-31 haftada doğan bebeklerin ise çoğunluğunda (%63) PR görülmektedir. Ancak 32 haftadan sonra doğan bebeklerde bu oran %15'lere gerilemektedir. 28 hafta altındaki hastalarda PR sıklığının %100 olması dünyada ve de ülkemizde herhangi bir çalışmada görülmemekle beraber son derece yüksektir. Bu yüksek oran bölgemizdeki yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin koşullarından, PR gelişimine neden olan diğer risk faktörlerinden ve de sosyoekonomik düzey düşüklüğünden kaynaklanabilir. 28-31 hafta arası doğanlarda görüle %63'lük oran ülkemizde İzmir'den Zengin ve ark'nın yaptıkları çalışma ile benzerlik gösterirken yine diğer bölgelerden yapılan çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. 32 hafta ve üzeri doğan bebeklerdeki PR sıklığı ETROP çalışması sonucuna benzemektedir. Ayrıca bu oran(%15) Diyarbakır'dan Şahin ve ark. 'nın yaptıkları çalışmaya(%11) da benzemektedir. Sonuç olarak diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da doğum ağırlığı ile PR sıklığı arasında ters bir ilişki olduğu görülmektedir.

Kliniğimizde PR tanısı konulan PR görülen 133 bebeğin, 77'si (%58) Evre 1, 13'ü (%10) Evre 2, 29'u (%22) Evre 3, 2'si (%2) Evre 4a, 1'i (%1) Evre 4b, 1'i (%1) Evre 5 ve 10'u (%8) APROP olarak tespit edilmiştir. Doğum haftasına ve doğum kilosuna göre PR evresinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür. Buna göre gestasyonel yaş ve doğum kilosuna ne kadar düşüğe PR evresi o kadar yüksektir. Çalışmamızdaki evrelerin yüzdeleri İzmir'den Özbek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Palmer ve arkadaşları 2699 prematüre bebeği aldıkları çalışmalarında PR gelişen bebeklerin %25.2'sinde evre 1, %21.2'sinde evre 2, %18.3'ünde evre 3 PR geliştiğini bildirmişlerdir (27). ETROP çalışmasında ise 1251 gramın altında doğan ve PR tanısı konulan 2320 hastada ise hastaların %29'unda evre 1, %35.4'ünde evre 2, %35.6'sında evre 3 PR saptanmıştır(29). Conrath ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada evre I %6,4, evre II %2,2, evre III %0,6, evre IV %0,2, Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre I %23,1, evre II %46,2, evre III-IV %15,3 oranında bulunmuştur(247,248). Kocabeyoğlu ve ark.'nın çalışmasındaki oranlar evre I PR için %10.4, evre II için %38.7, evre III için %47.3, evre IV-V %3.4 tür(246). Özbek ve ark.'nın yaptıkları çalışmadaki olguların %58.4'ünde evre 1, %12.4'ünde evre 2, %27.7'sinde evre 3 ve %1.5'inde evre 5 retinopati tespit edilmiştir(38). Marmara Üniversitesi'nden Özcan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada olguların %46.1'inde Evre I, %24.8'inde Evre II, %22.7'sinde Evre III, %4.3'ünde Evre IV, %2.1'inde Evre V PR geliştiğini rapor etmişlerdir(40). Kavurt ve ark. %53.4 oranında Evre I, %28.8 oranında Evre II, %17.8 oranında Evre III PR tespit etmişler ve çalışmalarında Evre IV ve V ROP gelişen bebek saptamamışlardır(42). Altunbaş ve ark. yaptıkları çalışmada prematüre retinopatisi gelişen 75 bebeğin % 36'sının Evre I, % 28'inin Evre II, % 32'sinin Evre III ve % 4'ünün Evre IV-V olduğunu bildirmişlerdir(36). Öner ve ark.'ın (66) çalışmasında ise bebeklerin %76.5'i evre 1, %20.3'ü evre 2, %3.2'si evre 4-5 PR'ye sahip olduğu görülmektedir(39).

382 bebeğin 28'unda (%7) eşik hastalık saptandı. Doğum ağırlığına göre eşik hastalık varlığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür (p=0,011). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse eşik hastalık görülme oranı o kadar yüksektir. Bebekler doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığı zaman 750 gr altında doğan bebeklerin %100'ünde, 750-999 gr arası doğanların %33 ünde eşik hastalık gelişirken bu oran 1000-1249 gr arası doğanlarda %18, 1250-1499 gr arası doğanlarda %22, 1500-1749 gr arası doğanlarda %25, 1750-1999 gr arası doğanlarda %5, 2000-2499 gr arası doğanlarda %0, 2500 gr üstünde doğanlarda %11 oranında görülmüştür. Doğum haftalarına göre bakıldığında ise 28 hafta altında doğanların %36'sinde eşik hastalık gelişmiş, bu oran 28-31 hafta arasında %18, 32-34 hafta arasında %20, 35-37 hafta arasında %10'dur. ETROP grubunun çalışmasında, 6998 bebekten 856'sında (%12.2) eşik öncesi ve daha ciddi PR geliştiği bildirilmiştir(29). Doğum ağırlıklarına göre eşik öncesi ve daha ağır PR gelişim oranlarına bakıldığında 750 gr'nin altında %56.9, 750-999 gr arasında %35.5, 1000-1250 gr arasında %7.6 olduğu görülmüştür. Doğum haftalarına göre ise 27 hafta ve altında %84.9, 28-31 haftalar arasında %14.8, 32 hafta ve üstünde %0.2 oranında eşik öncesi ve daha ağır PR geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda eşik hastalık sıklığının daha düşük çıkma nedeni tarama protokolüne dahil

edilen hasta grubunun daha geniş olması ve eşik öncesi hastaların bu orana dahil edilmemesi olabilir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada Gültan ve ark., eşik hastalık gelişim oranını %1 olarak bildirmişlerdir(242). Ülkemizde diğer yapılan çalışmalardan örnek verecek olursak eşik hastalık gelişme sıklığını Yaman ve ark. %7.69, Apil ve ark. %6.3, Altunbaş ve ark. %20.7 olarak bulmuştur(36, 121, 249). Çalışmamızda saptanan eşik hastalık oranı Ege bölgesinden Yaman ve arkadaşlarının ve Marmara bölgesinden Apil ve arkadaşlarının buldukları oran ile örtüşmektedir. Çalışmamızda eşik hastalık gelişen 28 bebeğin 18’i (%65) 1750 gr altındadır. Ziylan ve ark.’ın çalışmasında da eşik hastalık ve üstünde PR gelişen bebekler, 1720 gr ve altındadır(230).

Kötü prognoz göstergesi olan artı hastalık, PR gelişen 133 bebekten 32’sinde (%35) saptanmıştır. Doğum haftasına göre Plus hastalık görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür. Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse Plus hastalık görülme sıklığı o kadar yüksektir. 32 haftadan sonra doğan bebeklerde Plus hastalık neredeyse hiç görülmezken, 28-31 haftada doğan bebeklerde Plus hastalık görülme oranı %14, 28 altı haftada doğan bebeklerin ise %41 oranında Plus hastalık görülmektedir. Bu bakımdan düşük doğum haftasında doğan bebekler plus hastalık gelişimi bakımından daha dikkatli muayene edilmelidirler.

Doğum ağırlığına göre de Plus hastalık görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görülmüştür. Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse Plus hastalık görülme sıklığı o kadar yüksektir. ETROP çalışmasında ise PR gelişen 2320 bebekten 556’sında (%24) artı hastalık saptanmıştır(29). Bizim çalışmamızda plus hastalık oranının yüksek çıkması çevre illerden riskli bebeklerin kliniğimize sevk edilmiş olmaları olabilir.

Prematürite retinopatisinde LFK ile avasküler retinanın ablasyonu, güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olarak yerini almıştır ve dünya üzerinde standart tedavi yöntemidir. LFK tedavisi ile CRYO-ROP çalışmasında %74.4'lük iyi anatomik sonuç elde edilmiştir. Landers ve ark 9 hastanın 15 gözüne laser tedavisi uygulamışlardır ve bu çalışmanın sonucunda iyi anatomik sonuca % 73 oranında ulaştıklarını bildirmişlerdir(250). McGregor ve ark. yaptıkları çalışmalarında ise 86 göze diod laser uygulamışlar ve %85' inde başarılı anatomik sonuçlar elde etmişlerdir(251). Kim ve ark.16 eşik evrede yaptıkları lazer fotokoagülasyon ile %86 gerileme sağlamışlardır(252). Ülkemizden Yaman ve ark. laser tedavisi ile %95.8 oranında başarılı sonuç elde

etmişlerdir(253). Ankara Üniversitesi'nden Süren ve ark. komplikasyonsuz gerileme gösteren bebeklerin oranını %86.3 olarak bildirmişlerdir(254). Biz de kliniğimizde ablatif tedavi gerektiren PR olgularında LFK tedavisini uygulamaktayız. LFK'nın amacı avasküler retina ablasyonu yaparak vegf seviyesini ve neovaskülarizasyonu azaltmaktır. Çalışmamızda sadece LFK tedavisi uyguladığımız 19 hastanın 38 gözü bulunmaktadır. Bu 19 hastanın 18'i(%95) evre 3 PR hastalığına(plus hastalık+) 1 tanesi ise (%5) evre 4a PR hastalığına sahipti. LFK tedavisi uyguladığımız tüm hastaların retinaları rekole kaldı ve plus hastalıkları geriledi. Bu durum LFK tedavisinin ne kadar etkili olduğunu birkez daha göstermiştir.

LFK tedavisine bağlı olarak birtakım komplikasyonlar gelişebilmektedir. Fallaha ve ark., lazer sonrası komplikasyonları inceledikleri çalışmalarında, konfluen lazer tedavisi yaptıkları gözlerden %2.3'ünde kornea ödemi, %2.3'ünde ön segment iskemisi, %7.9'unda vitre içi kanama, %2.3'ünde arka sineşi, %4.49'unda katarakt ve %12'sinde ise makula ektopisi tespit etmişlerdir(255). Bizim LFK tedavisi uyguladığımız bebeklerin herhangi birinde komplikasyon gelişmemiştir.

Her ne kadar etkin ve sistemik olarak güvenilir olsa da lazer tedavisinin anterior segment iskemisi, katarakt geliştirici etkisi, fotokoagülasyon sonucu retina gelişimini durdurması, myopi gelişimine neden olması ve skatrisyel komplikasyonlara neden olması daha uygun başka tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Diğer tedavi seçeneği anti-vegf ajanlar olmuştur. Anti-VEGF ajanların oftalmolojiye girişi ile birlikte birçok hastalıkta başarılı sonuçlar alınmıştır. Oftalmolojide anti-VEGF ilaç olarak halen 3 ilaç: pegaptanip sodyum (PS), bevacizumab (BVZ) ve ranibizumab (RBZ) mevcuttur. Bunlardan selektif VEGF (VEGF-A) inhibitörü olan PS (Macugen, OSI/Eyetech, Pfizer) ilk tedavi ajanı olmasına karşın diğer pan-VEGF blokajı yapan ilaçlara göre daha az uygulama alanı bulmuştur. Kaynakçada intravitreal PS (İV-PS) uygulanmasına ait bir çalışma vardır(256). Bevacizumab metastatik kolorektal kanser tedavisinde onaylanmış ilk biyomoleküldür. BVZ işlevleri farklı 2 reseptör aracılığı ile VEGF'e direkt olarak bağlanarak etkisizleştirir. Antipermeabilite ve antianjiyogenetik etkileri yanısıra diğer sitokinler ve kemokinler ile etkileşiminde antiinflamatuvar özellikleri vardır(257). Bu özellikleri geçmişte tedavisinde zorlandığımız retinal vasküler proliferatif/ödematöz/eksüdatif patoloji ile seyreden pek çok hastalıkta günümüzde kayda değer başarılar elde edilmesini sağlamıştır. İnsanlaştırılmış monoklonal VEGF-A

antikoru olan RBZ, BVZ'dekinden farklı olarak yalnızca Fab antijenine karşı oluşturulmuş antikor fragmanı olan yapısı ile Fc kısmından yoksun olduğundan daha düşük molekül ağırlıklı (148kD karşılık 48kD) olup teorik olarak retinaya penetrasyonunun daha fazla olması beklenir. Bununla birlikte gözdışına çıkışı daha kolay olması da beklenen bu ilacın sistemik dolaşımdaki yarılanma süresi çok daha kısa sürelidir (2-4 saate karşılık 2-3 hafta)(258). Bu özellikleri ile olası sistemik sorunların başında yer alması beklenen beyin gelişimi üzerindeki yan etkilerinin daha az, retinadaki etkisinin ise daha fazla olması beklenir.

Ancak BVZ'nin göz içi konsantrasyonlarının daha etkin dozlarda, daha uzun süreli göz içinde kalması (yaklaşık 3 güne karşılık 10 gün) nedeniyle RBZ'e göre daha avantajlı olduğu; PS'nin ise PR'nde anjiyogenezisten sorumlu temel molekül olan VEGFA'yı inaktifleştirirken, pan-VEGF blokerlerden (BVZ, RBZ) farklı olarak retina ve koroidin nöral gelişimini engellemeden anjiyogenezisi durdurduğundan, tercih edilmesi gereken asıl ilaç olduğu ileri sürülmektedir(259). İntravitreal BVZ'ye kıyasla güncel uygulamalardaki kabulü dikkate alındığında RBZ'nin medikolegal bakımdan göreceli bir avantaj sağladığı ileri sürülebilir. LFK tedavisine göre daha basit prosedürü olması, özel bir ekipman gerektirmemesi, işlemin kısa sürmesi, sedasyon ya da genel anesteziye ihtiyaç olmaması intravitreal ilaç uygulanmasının diğer avantajlarıdır.

En sık olarak kullanılan bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco) ile ilgili birçok sonuçlar yayınlanmıştır. Ama halen kaynakçada prospektif, kontrollü, randomize ve çok merkezli tek çalışma BEATROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasıdır(260). Bu çalışma, Mart 2008 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, faz-2 çalışmadır. Otuz hafta ve altı doğum haftasına, 1500 gr ve altı doğum ağırlığının, bölge-I ve -II'de (posterior) artı hastalığın eşlik ettiği evre-3 PR olgularını kapsar. Olgular iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 İV-BVZ (0.625 mg; 75 hasta; 150 göz), Grup 2 lazer (75 hasta; 150 göz). Birinci yılın sonunda temel değerlendirme kriteri olan 54. postmenstrüel haftadan önce rekürrens bakımından lazer ve İV-BVZ arasında anlamlı fark bulunmuştur (İV-BVZ grubunda %4, lazer grubunda %22). Bölge -I olgularda İV-BVZ grubunda %6, lazer grubunda ise %42 oranında ilave tedavi gereksinimi olmuştur. Bölge 2 olgularda ise anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %5 ve %12). Sonuç olarak, İV-BVZ asıl olarak bölge-I hastalıkta etkili bulunmuştur ve İV-BVZ'deki geç nüks (9'a karşı 16. hafta) olgularda

uzun süreli takip gerektirir. Ülkemizde Özmen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 0.5mg intravitreal bevacizumab uygulanan olguların %92'sinde (23 göz) PR tek enjeksiyonla gerilemiş olduğu bildirilmiştir(261).

Ranibizumab ile ilgili yayınlar bevacizumab'a göre nispeten daha azdır. Ranibizumab'ın sistemik dolaşımında kalma süresinin az olması, VEGF reseptörlerine afinitesinin daha yüksek olması, tek kullanımlık olarak üretilmesi hem sistemik hem de oküler yan etkilerinin daha az olmasını sağlar. Castellanos ve ark. hastalarına tek doz ranibizumab yapmışlar ve tüm hastalarda

neovaskülarizasyonun gerilediğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 3 yıllık takip sonrası tüm hastaların periferal retinalarının vaskülarizasyonunun tamamlandığını ve herhangi bir yan etkinin oluşmadığını bildirmişlerdir(262). Orozco-Gomez ve ark., prospektif çalışmalarında 32 hafta altında doğum haftası (ortalama  $29.9 \pm 2.6$  hafta) ve 1500 gr altında doğum ağırlığı (ortalama  $1120 \pm 253$  gr) olan eşik veya eşik öncesi artı hastalıklı 17 PR olgusunda (34 göz) %100 oranında regresyon gözlemişlerdi(186). Ranibizumab ile bevacizumab etkinliğini karşılatıran Chen ve ark. neovaskülarizasyon ve plus hastalığın gerilemesinde ranibizumab ve bevacizumab arasında bir fark bulmamışlardır(263). Bizim intravitreal ranibizumab uyguladığımız 11 hastanın 20 gözü vardır. Ülkemizde şu ana kadar ranibizumab uygulanması ile ilgili bir makale bulunmamaktadır. Intravitreal ranibizumab tedavisi kliniğimizde yüz güldürücü sonuçlar almamızı sağlamıştır ve APROP hastalığına sahip tüm bebeklerde(10 bebek) gerileme görülmüştür. Klasik PR ye sahip bebeklerin de PR hastalıkları gerilemiştir. Ayrıca bebeklerin zon 3'leri vaskülarize olmuştur.

Literatürde intravitreal ilaç uygulamasına bağlı oluşan komplikasyonlar veya yan etkiler en sık kullanılan ajan bevacizumab olduğu için bu ajan bildirilmiştir. Kusaka ve ark., Evre-3 artı hastalık ve evre-4a PR'li gözlerin %13'de (3/23) traksiyonel retina dekolmanı geliştiğini bildirmiştir(264). Diğer bildirilen durumlar ise koroid rüptürü ile intraoküler hemoraji, retinal hemoraji ve vasküler kılıflanmadır(265,266). Sistemik yan etkiler BEAT-ROP çalışmasında bevacizumab ın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da LFK ya göre daha fazla entübasyon gerektirdiğini ve ölüm görüldüğünü bildirmiştir(260).

Ülkemizin bazı bölgelerindeki sosyoekonomik koşullar nedeni ile annelerin son adet tarihlerini bilmemeleri ve gebeliğin erken dönemlerinde rutin kontrollere başlamamaları sonucu ultrasonograflerinin çekilememiş olması sonucu bebeklerin

gestasyon haftaları yanlış hesaplanabilmektedir. Yapılan PR muayeneleri sırasında da retina gelişimi ile gestasyon yaşının uyuşmadığı görülebilmektedir. Bu bakımdan anne adaylarının bilgilendirilmesi önem arz etmektedir. Ayrıca bölgemizde PR hastalığını çoğu ebeveynlerin bilmediğini gözlemledik. Bu bakımdan biz sağlık çalışanlarına büyük görev düşmektedir. Ebeveynlere yeteri kadar zaman ayırıp PR hastalığı hakkında ve muayenenin nasıl yapıldığı konusunda bilgilendirmeliyiz. Kontrollere mutlaka gelmeleri konusunda uyarmalıyız.

Bir diğer önemli konu ise yenidoğan hekimleri ile koordineli bir şekilde çalışılması gerektiğidir. Yenidoğan hekimleri ve de yoğun bakım çalışanları PR konusunda, özellikle de risk faktörleri açısından bilgilendirilmeli ve riskli olacağını düşündükleri tüm bebekleri göz kontrolleri için yönlendirmeleri gereklidir.

Ülkemizde bebek körlüklerini engellemek için iki önemli şeye ihtiyacımız vardır. Bunlardan ilki milli bir tarama programına sahip olmamız gerektiğidir. Risk altındaki bebekleri daha iyi belirlemek için çok daha fazla hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. PR taraması yapan merkezlerin kendi içerisinde haberleşmesi, bulguların ortak bir veri tabanında toplanması tarama programının belirlenmesi açısından yararlı olabilir. İkinci önemli olan ise PR tanı, tedavi ve takibini yapabilecek göz hekim sayısını arttırmaktır. Bu bakımdan eğitim veren hastanelerde özellikle asistanların iyi eğitilmesi şarttır. Multidispliner bir yaklaşımla PR ye bağlı körlükler azaltılabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 382 prematüre bebek alınmıştır. Bebeklerin 133'ünde (%35) PR görülürken, 249 bebekte (%65) PR saptanmamıştır.

2. PR gelişen bebeklerin ortalama gestasyon yaşı  $30.1 \pm 2.1$  hafta (aralık:24-35.9 hafta), ortalama doğum ağırlığı  $1263.6 \pm 390.2$  g (aralık:690-3190 g) olarak bulundu.

3. PR görülen 133 bebeğin, 77'si (%58) Evre 1, 13'ü (%10) Evre 2, 29'u (%22) Evre 3, 2'si (%2) Evre 4a, 1'i (%1) Evre 4b, 1'i (%1) Evre 5 ve 10'u (%8) APROP olarak tespit edilmiştir.

4. PR'lı bebeklerin PR zonları; 9'unda (%7) Zon 1, 59'unda (%45) Zon 2 ve 63'ünde (%48) Zon 3 olarak belirlenmiştir.

5. Bebeğin cinsiyetine göre PR görülme durumunun istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür.

6. 382 hastanın 28'inde (%7) eşik hastalık saptandı.

7. 750 gr altında doğan bebeklerin %100'ünde, 750-999 gr arası doğanların %33 ünde eşik hastalık gelişirken bu oran 1000-1249 gr arası doğanlarda %18, 1250-1499 gr arası doğanlarda %22, 1500-1749 gr arası doğanlarda %25, 1750-1999 gr arası doğanlarda %5, 2000-2499 gr arası doğanlarda %0, 2500 g üstünde doğanlarda %11 oranında görülmüştür.

8. Doğum haftalarına göre bakıldığında ise 28 hafta altında doğanların %36'sinde eşik hastalık gelişmiş, bu oran 28-31 hafta arasında %18, 32-34 hafta arasında %20, 35-37 hafta arasında %10'dur.

9. Doğum haftasına göre PR görülme durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görüldü ( $p < 0,001$ ). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse PR görülme riski o kadar yüksekti.

10. Doğum kilosuna göre PR görülme durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görüldü ( $p < 0,001$ ). Buna göre doğum kilosu ne kadar düşükse PR görülme riski o kadar yüksekti.

11. Bebeğin cinsiyetine göre PR evresinin istatistiksel olarak değişmediği görüldü ( $p=0,940$ ).

12. Doğum haftasına göre PR evresinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde

değiştiği görüldü ( $p=0,018$ ). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse PR evresi o kadar yüksekti.

13. Doğum ağırlığına göre PR evresinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görüldü ( $p=0,038$ ). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse PR evresi o kadar yüksekti.

14. Bebeğin cinsiyetine göre plus hastalık görölme sıklığının istatistiksel olarak değişmediği görüldü ( $p=0,709$ ).

15. Doğum haftasına göre plus hastalık görölme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görüldü ( $p<0,001$ ). Buna göre gestasyonel yaş ne kadar düşükse plus hastalık görölme sıklığı o kadar yüksekti.

16. Doğum ağırlığına göre plus hastalık görölme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değiştiği görüldü ( $p<0,001$ ). Buna göre doğum ağırlığı ne kadar düşükse plus hastalık görölme sıklığı o kadar yüksekti.

17. PR gelişen 133 hastanın 36'sına (%27) tedavi uygulandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gilbert C, Rahi J, Quinn G. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G, Minassian D, Weale R, et al., eds. *Epidemiology of eye disease*, 2nd ed. Edward Arnold Ltd.: London, 2003:260-286.
2. Sears J, Capone A. Chapter 19-Vascular Diseases-Retinopathy of Prematurity. Ed: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Mosby, pp. 8.19.1-8.19.7, London, UK, 1999.
3. Allen MB, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1993; 329:1597-1601.
4. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-479.
5. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
6. O'Connor, A.R., Stephenson, T., Johnson, A., Tobin, M.J., Moseley, M.J., Ratib, S., Ng, Y., Fielder, A.R., 2002a. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 109, 12-18.
7. Schaffer DB, Quinn GE, Johnson L. Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 373-376.
8. Bremers L, Felows RR, Palmer EA et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116:329-333.
9. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005;89, 154-159.
10. Foster RS, Metz HS, Jampolsky A. Strabismus and pseudostrabismus with retrolental fibroplasias. *Am J Ophthalmol* 1975;79:985-989.
11. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-204.
12. Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. II. The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1511-1522.

13. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: a preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1953;37:513–520.
14. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
15. Avery ME, Oppenheimer EH. Recent advances in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1960;57:553–559.
16. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963;38:579–588.
17. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1130-1134.
18. Phelps DL, Brown DR, Tung B, et al. 28-Day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. *Pediatrics* 1991;87:7–17.
19. Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504.
20. Kocur I, Kuchynka P, Rodni S, Baráková D, Schwartz EC. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1149-1152.
21. Silverman W. *Retrolental Fibroplasia: a modern parable*. New York: Grune & Stratton, 1980.
22. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev* 1972;42:69–89.
23. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States—1979. *Pediatrics* 1981;67:924–926.
24. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH et al. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86:405–412.
25. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:549–591.
26. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1686–1688 .
27. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-1640.

28. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial: revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696.
29. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23.
30. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111: 339-345.
31. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 933-935.
32. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-1126.
33. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E, Aldemir E. Riskli prematürelere 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı ( Ed. Öztürk M A, Bayat M.) 2005; 321.)
34. Akman I, Demirel U, Yenice Ö, İlerisoy H, Kazakoğlu H, Özek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20:931-7.
35. Esen E, Erdem E, Yar K, Demircan N, Soylu M. Prematüre Retinopati T arama Sonuçlarımız: İdeal Tarama Programı Nasıl Olmalı? *Turk J Ophthalmol* 2014; 44: 42-46.
36. Altunbaş H, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. Prematüre Retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. *Turk J Ophthalmol* 2002; 32: 286-290.
37. Afrashi F, Erakgün T, Menteş J, Akkın C. Prematüre Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Tarama Sonuçları. *Turk J Ophthalmol* 2005; 35:150-154.
38. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2011; 1(1):7-12.
39. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkilic K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27:104-109. .
40. Özcan E, Yenice Ö, Kazakoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tarama Sonuçları. *Ret-Vit* 2006;14:127-132.

41. Sönmez K, Özcan P, İlhan B, Altıntaş A. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Sıklığı, Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları. *Ret-Vit* 2011;19:225-230.
42. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş A, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 125-131.
43. Ergenekon E, Turan Ö, Özdek Ş, Hirfanoğlu İ, Bozkaya D, Önal E, et al. Türkiye’de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53(1):4-9.
44. Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med* 1995;21:241–246 .
45. Schaliş-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:72–75.
46. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 2004;111:1317–1325.
47. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, and Mosfeghi DM. Incidence of Retinopathy of Prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451–458.
48. Teed RGW, Saunders RA. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *J AAPOS* 2009;13:370-373.
49. Rahi J, Dezateux C. Epidemiology of visual impairment in Britain. *Arch Dis Child* 1998; 78(4):381-386.
50. Rahi J, Cable N, British Childhood Visual Impairment Study Group. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet* 2003; 362:1359-1365.
51. Hoogerwerf A, Schaliş-Delfos NE, van Schooneveld MJ, Termote JUM. Incidence of Retinopathy of Prematurity over the Last Decade in the Central Netherlands. *Neonatology* 2010;98:137-142.
52. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:518-25.
53. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2):77-82.
54. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol.* 1977;84:636-40.

55. Fielder AR, Moseley MJ, Ng YK. The immature visual system and premature birth. *Br Med Bull.* 1988;44:1093-118.
56. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vaskularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1217-28.
57. Phelps DL, Rosenbaum AL. Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten model. *Pediatrics.* 1984;73:1-6.
58. McLeod DS, Taomoto M, Cao J, Zhu Z, Witte L, Luttly GA. Localization of VEGF receptor-2 (KDR/Flk-1) and effects of blocking it in oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:474-82.
59. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:101-11.
60. McColm JR, Cunningham S, Wade J, et al. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2004;55:107-13.
61. Jiang B, Liou GI, Behzadian MA, Caldwell RB. Astrocytes modulate retinal vasculogenesis: effects on fibronectin expression. *J Cell Sci.* 1994;107:2499-508.
62. Stahl A, Connor KM, Sapiha P, et al . The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2813-26.
63. Bell EF, Klein JM. Iowa neonatology handbook: pulmonary comments on oxygen toxicity and retinopathy (ROP) in the premature infant. 1994. online: <http://www.uihealthcare.com/depts/med/pediatrics/iowaneonatologyhandbook/general/commentsoxygen.html>
64. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;102:133-40.
65. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity *Growth Horm IGF Res* 2004;14:140-4.
66. Milligan DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1980;1:896-8.
67. Hardy P, Abran D, Li DY, et al. Free radicals in retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: interaction with prostaglandins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:580-91.
68. Hardy P, Lamireau D, Hou X, et al. Major role for neuronal NO synthase in curtailing choroidal blood flow autoregulation in newborn pig. *J Appl Physiol* 2001;91:1655-62.

69. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol* 2006;91:807-19.
70. Beauchamp MH, Sennlaub F, Speranza G, et al. Redox dependent effects of nitric oxide on microvascular integrity in oxygen-induced retinopathy. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1885-94.
71. Lofqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10589-94.
72. Hou X, Gobeil F Jr, Peri K, et al. Augmented vasoconstriction and thromboxane formation by 15-F(2t)-isoprostane (8-iso-prostaglandin F(2alpha)) in immature pig periventricular brain microvessels. *Stroke* 2000;31:516-24.
73. Hansen-Pupp I, Engstrom E, Niklasson A, et al. Fresh frozen plasma as a source of exogenous insulin-like growth factor I in the extremely preterm infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:477-82.
74. Lofqvist C, Niklasson A, Engstrom E, et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res* 2009;65:574-9.
75. Vanhaesebrouck S, Daniels H, Moons L, et al. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-1 deficit and attenuation by IGF-1 administration. *Pediatr Res* 2009;65:307-10.
76. Klagsbrun M, Eichmann A. A role for axon guidance receptors and ligands in blood vessel development and tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:535-48.
77. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood* 2011;117:6024-35.
78. Fukushima Y, Okada M, Kataoka H, et al. Sema3E/PlexinD1 signaling selectively suppresses disoriented angiogenesis in ischemic retinopathy in mice. *J Clin Invest* 2011;121:1974-85.
79. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:1389-93.
80. Akkoyun I, Yilmaz G, Oto S, et al. Impact of triamcinolone acetonide on retinal endothelial cells in a retinopathy of prematurity mouse model. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:791-4.
81. Weidemann A, Krohne TU, Aguilar E, et al. Astrocyte hypoxic response is essential for pathological but not developmental angiogenesis of the retina. *Glia* 2010;58:1177-85.
82. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:89-119.

83. Sapiha P, Sirinyan M, Hamel D, et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med* 2008;14:1067-76. .
84. Rivera JC, Sapiha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011;100:343-53. .
85. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. NICHD Neonatal Research Network: Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2010;67:394-400.
86. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:2165-9.
87. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73. .
88. Sennlaub F, Valamanesh F, Vazquez-Tello A, et al. Cyclooxygenase-2 in human and experimental ischemic proliferative retinopathy. *Circulation* 2003;108:198-204.62,63,64.
89. Weitz D, Weintraub H, Fisher E, et al. Fish oil for the treatment of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2010;18:258-63.
90. Mayurasakorn K, Williams JJ, Ten VS et al. Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:158-67.
91. Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, et al. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids* 2001;36:859-71. .
92. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, et al. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:1292-8. .
93. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868-73.25. .
94. Sapiha P, Stahl A, Chen J, et al. 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *Sci Transl Med* 2011;3:69ra12. .
95. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 2011;127:223-8. .
96. Chew EY. Fatty acids and retinopathy. *N Engl J Med* 2011 19;364:1970-1. .

97. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5:1390-5. .
98. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804-8. .
99. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies *BrJ Ophthalmol* 2007;12:1704-8. .
100. Shastry BS. Assessment of the contribution of insulin-like growth factor I receptor 3174 G-->A polymorphism to the progression of advanced retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol* 2007;17: 950-3. .
101. Cooke RW, Drury JA, Mountford R, et al Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2004;45:1712-5.
102. Vannay A, Dunai G, Bányász I, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2005;57:396-8.
103. Balogh A, Derzbach L, Vannay A, et al. Lack of association between insulin-like growth factor I receptor G(+3174)A polymorphism and retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1035-8.
104. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2005;14-11:501-8. .
105. Bányász I, Bokodi G, Vannay A, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2 in retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2006;31:685-90. .
106. Garner A. The pathology of retinopathy of prematurity. In: Silverman WA, Flynn JT, eds. *Retinopathy of prematurity*. Boston: Balckwell, 1985;19-52. .
107. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasias. *Lancet* 1974;1:445-448. .
108. Chan-Ling T, Tout S, Hollander H et al. Vascular changes and their mechanisms in the feline model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2128-2147. .
109. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MAM. Screening Criteria for the detection of retinopathy of prematurity in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987;24:212-214. .
110. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-163. .

111. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: co-operative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481–543. .
112. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology* 1987;94:630– 638. .
113. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992;326:1050–1054. .
114. The STOP-ROP Multicenter study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold rethinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial.I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310 .
115. Vanderveen DK , Mansfield TA ,Eicvenhald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of rethinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:445-448 .
116. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS.Arterial oxygen fluctuation and rethinopathy of prematurity in very low birth weight infants.*J Perinatol* 2004;24:82-87 .
117. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expressions after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004; 10: 512-520 .
118. Shaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF et al. Prognostic factors in the natural course of rethinopathy of prematurity.THA Cryotherapy for Rethinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993;100: 230-237. .
119. Akkoyun İ, Oto S, Yılmaz G et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 449-453. .
120. Arroe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 501-505.
121. Yaman A, Berk AT, Kaynak S. Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörlerin gelişimi. *MN Oftalmol* 2005; 12: 45-48.
122. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res.* 1998; 17: 608-616. .
123. Lucey JF, Dangman BA. Reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96. .
124. Avery GB, Glass P. Light and retinopathy of prematurity: what is prudent for 1986? *Pediatrics* 1986;78:519–520. .

125. Glass P, Avery GB, Kolinjavadi N, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313:401–404. .
126. Robinson J, Fielder AR. Light and the immature visual system. *Eye* 1992;6:166–172. .
127. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338(22):1572–1576. .
128. Reddy VM, Capone A Jr, Drack AV. The role of light toxicity in retinopathy of prematurity and congenital cataract. *Am J Ophthalmol* 1994;117(2):262–264. .
129. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Library*, Issue 2, 2002. .
130. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66:662-8. .
131. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:157-65. .
132. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:1–6. .
133. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatr*. 2004;41(7):665-71. .
134. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001;21(1):21-6. .
135. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian Pediatr*. 1996;33(12):999-1003. .
136. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2000;4:343-7. .
137. Inder TE, Clement RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997;131:541-4. .
138. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2003; 142: 656-661.

139. .Finer NN, Schindler RE, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. *Lancet*. 1982; 1: 1087- 1091. .
140. Msall EM, Phelps DL, DiGaudino KM, et al. On behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. *Pediatrics* 2.
141. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity.1989- 1997. *Pediatrics* 1999;104:26-7. .
142. Hack M, Wright LL, Shankaran S, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:457-64. .
143. Clement R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:155-63. .
144. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 601-605. .
145. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(2):131–135. .
146. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS.Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics*. 1985;76(3):339-44. .
147. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Among Very Low Birth Weight Infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78. .
148. Zayed M, Uppal A, Hartnett ME. New-Onset Maternal Gestational Hypertension and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 May 12. [Epub ahead of print] PMID: 20463319. .
149. McKibbin M, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity. *Eye* 1996;10:476-8. .
150. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity.*Eye* 2000;14:330-3. .
151. Minasian M, Fielder A. IVF babies with ROP at higher gestational age and birth weight: implications of changing screening criteria *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):1066. .
152. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, Zhang H, Bhandari V. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 118: 1858-1863. .

153. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, Marazita ML, Murray JC, Dagle JM. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2009; 65: 193-197. .
154. Ells A, Guernsey DL, Wallace K, Zheng B, Vincer M, Allen A, Ingram A, DaSilva O, Siebert L, Sheidow T, Beis J, Robitaille JM. Severe retinopathy of prematurity associated with FZD4 mutations. *Ophthalmic Genet*. 2010;31(1):37-43. .
155. Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, FitzGerald LM, Wheatley CM, Burdon KP, Craig JE, Tengrisorn S, Carden SM, Maclean H, Mackey DA. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematur. .
156. Haider MZ, Devarajan LV, Al-Essa M, Kumar H. A C597-->A polymorphism in the Norrie disease gene is associated with advanced retinopathy of prematurity in premature Kuwaiti infants. *J Biomed Sci*. 2002 Jul-Aug;9(4):365-70. .
157. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzler MK, Liu X, Trese MT. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997;115:651-5. .
158. Talks SJ, Ebenezer N, Hykin P, Adams G, Yang F, Schulenberg E, Gregory-Evans K, Gregory-Evans CY. De novo mutations in the 5' regulatory region of the Norrie disease gene in retinopathy of prematurity. *J Med Genet*. 2001 Dec;38(12):E46. .
159. Hiraoka M, Berinstein DM, Trese MT, Shastry BS. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the Norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet*. 2001;46(4):178-81. .
160. Luhmann UF, Lin J, Acar N, Lammel S, Feil S, Grimm C, Seeliger MW, Hammes HP, Berger W. Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Sep;46(9):3372-82. .
161. The Committee for the Classification of Retinopathy of Pre- maturity. An international classification of retinopathy of prematurity: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-13. . 165.
162. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 1669-1670. .
163. Repka MX, Palmer EA. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000;118:645-9. .
164. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103: 225– 236. .

165. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7 10 year follow-up of children screened 1982-1984 for ROP. 4) Oculometric and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:301-5.
166. Baker PS, Tasman W. Myopia in Adults with Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* 2008;145:1090-1094. .
167. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, Buckley E, Flynn JT, Palmer EA. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1992;99.
168. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009;116:332-9. .
169. Schalijs-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000;84:963-967. .
170. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS* 2011;15:536-40.
171. Michael AJ, Pesin SR, Katz LJ, et al. Management of late onset angle-closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1093-8. .
172. Kwitko ML. Secondary glaucoma in infancy and childhood. In: *Glaucoma in Infants and Children*. New York: Appleton-Century-Croft 1973. .
173. Kushner BJ. Ciliary block glaucoma in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1978-1079. .
174. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome--structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416. .
175. Machemer R. Late traction detachment in retinopathy of prematurity or ROP-like cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:389-94.
176. Brooks S.E, Jhonson M, Wallace D.K et al. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 56-61 .
177. Kalina RE. Treatment of retrolental fibroplasia. *Surv. Ophthalmol* 1980;24:229-236. .
178. Hardy RJ, Palmer EA, Schaffer DB, Phelps DL, Davis BR, Cooper CJ. Outcome-based management

- of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *J AAPOS* 1997;1:46-54.
179. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL et al. Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1697-701. .
  180. Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, Luty GA. Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, *The Retina 4th Edition Volume 2* pp. 1447-1474, Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2006. .
  181. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995;119:175-80. .
  182. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos M, Hernandez- Rojas M, Salazar-Teran N, Chan P. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:19-25.
  183. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831-8. .
  184. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab. *Retina* 2010;30:24-31. .
  185. Altinsoy HI, Mutlu FM, Güngör R, Sarici SU. Combination of Laser Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010 Mar 9:1-5. .
  186. Orozco-Gómez LP, Hernandez-Salazar L, Moguel-Ancheita S, et al. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cir Cir* 2011;79:207-14, 225-32. .
  187. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:182-7.
  188. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-70. .
  189. Seaber JH, Machermer R, Elliott D, Buckley EG, deJuan E, Martin DF. Long-term visual results of children after initially successful vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1995;102:199-204.
  190. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1996;103.

191. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Flynn JT, Palmer EA et al. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:5-13.
192. Ilıkkın D.Y, Vural M, Karaçorlu M ve ark. Prematüre bebeklerde retinopati taraması: Cerrahpaşa Tıp fakültesi Verileri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 44: 122-127 .
193. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA et al. Anatomic success rate after 3-port lens- sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005;112:1569–73. .
194. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol* 1992;110:284–286. .
195. Treister G. Machemer R. Results of vitrectomy for rare proliferative and hemorrhagic diseases. *Am J Ophthalmol.* 1977 Sep;84(3):394-412. .
196. de Juan E Jr, Machemer R, Charles ST, Hirose T, Tasman WS, Trese MT. Surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1987 Jan;105(1):21. .
197. Hirose T, Schepens CL, Katsumi O, Mehta MC. Open-sky vitrectomy for severe retinal detachment caused by advanced retinopathy of prematurity. In: Flynn JT, Tasman W (eds) *Retinopathy of prematurity*. New York: Springer-Verlag, 1992. .
198. Capone A Jr, Hartnett ME, Trese MT. Treatment of Retinopathy of Prematurity: Peripheral Retinal Ablation and Vitreoretinal Surgery. Ed: Hartnett ME, Trese M, Capone A, Keats BJB, Steidl SM, *Pediatric Retina* pp.417-424, Lippincott Williams&Wilkins, Philade.
199. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994; 101:23-26. .
200. Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990;97:817-820. .
201. Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008 Mar;28(3 Suppl):S65-8. .
202. Moshfeghi AA, Banach MJ, Salam GA, Ferrone PJ. Lens-sparing vitrectomy for progressive tractional retinal detachments associated with stage 4A retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2004 Dec;122(12):1816-8. .
203. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1998 Jun;105(6):992-7. .
204. Mintz-Hittner HA, O'Malley RE, Kretzer FL. Long-term form identification vision after early, closed, lensectomy-vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity *Ophthalmology.* 1997 Mar;104(3):454-9.

205. Hartnett ME, Rodier DW, McColm JR, Thompson HW. Long-term vision results measured with Teller Acuity Cards and a new Light Perception/Projection Scale after management of late stages of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jul;121(7):991-6.
206. Kushner B.J: Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 256-261 .
207. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 1997 Aug;100:273. *Ophthalmology*.
208. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2001;108 :809 –811. .
209. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006; 117(2): 572 – 576. .
210. Munoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504.
211. Jalali S, Matalia J, Hussain A et al. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 966-968 .
212. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40: 208-212 .
213. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT- ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 120: 1470-1476 .
214. Hatcheson K.A. Retinopathy of Prematurity Current Opinion in Ophthalmology 2003; 14: 286-290.
215. Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L et al. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:417–423 .
216. Reynolds JD, Dabson V, Fielder AD. At all. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2002;11:1470-1476 .
217. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E et al. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br. J. Ophthalmol*. 1980;64: 758–762. .

218. Harris GS, McCormick AQ. The prophylactic treatment of retrolental fibroplasia. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 1977; 18:364–367 .
219. Chew C, Rahman RA, Shafie SM, Mohamad Z. Comparison of mydriatic regimens used in screening for retinopathy of prematurity in preterm infants with dark irides. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005 May-Jun;42(3):166- 73. .
220. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996;80:425-428 .
221. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey MA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:696-700.
222. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol.* 2003;8:469-73.
223. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev.* 2008;84:71-4.
224. Parag K. Shah, V. Narendran, N. Kalpana, C Gilbert. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr.* 2009;76:801-4.
225. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol* 2006;90:268-71.
226. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center: incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr.* 2009;46:219-24.
227. Sarıkabadayı YU, Aydemir O, Ozen ZT, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011;18:269-74.
228. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2008;45:291-8.
229. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in İstanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2012;49:21-5.
230. Ziylan S, Serin DT, Camurlu SE, İcagasioglu A. The Frequency of ROP And Associated Risk Factors in Babies with Birth Weight Greater than 1500g. *MN Ophthalmology.* 2002; 9(2): 173-175.
231. Clark DI, O'Brien C, Weindling AM, Saeed M: Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arc. Dis. Child.* 1992; 67: 1233-1236.

232. Darlow BA: Incidence of retinopathy of prematurity in New Zeland. *Arc. Dis. Child* 1988; 63:1083-1087.
233. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, dos Santos PGB, da Costa MC, Procianoy RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:893–900.
234. Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI, Al-Dabaan AA, rashid K, Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1052-1055.
235. Aggarwal R, Deorari AK, Azad RV, et al. Changing profile of retinopathy of prematurity. *J Trop Pediatr* 2002;48:239-42.
236. Charan R, Dogra MR, Gupta A, et al. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol* 1995;43:123-6.
237. Kulaçoğlu DN, Sertöz AD, Ateş O, Baykal O. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit* 2005;13:33-37.
238. Zengin N, Özer EA, Zengin MÖ, Türe G, Sütçüoğlu S, Talay E: Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2014; 57: 87-96.
239. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group *Pediatrics* [2005, 116(1):15-23).
240. Fledelius H.C: Retinopathy of prematurity in Frederiksborg country 1988- 1990.A prospective investigation an update. *Acta Ophthalmologica*.1993;210:59-62.
241. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6:233-242.231.
242. Gültan E, Kutluk S, Önder F, Arsan S, Kural G. Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret-Vit* 1996;3:619-624.
243. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M: Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 49-52.
244. Özcan A, Soylu M, Demircan N, Satar M, Narlı N: Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *TOG* 1997; 27: 290-294.
245. Şahin A, Arı Ş, Cingü AK, Peker Ü, Murat M, Yolbaş İ, Çaçı İ: Prematüre Retinopatisinde Takip ve Tedavi Sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2012;20:45-49.

246. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B: Prematüre Retinopatisinde Klinik Seyir, Tedavinin Değerlendirilmesi ve ilişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. TJO 41; 3: 2011.
247. Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, et al. Screening for retinopathy of prematurity :results of a retrospective 3 year study of 502 infants. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2004;41:31-4.
248. Gupta VP, Dalival U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity, risk factors.Indian J Pediatr. 2004;71:887-92.
249. Apil A, Vatansever H, Oba E, Akdemir B, Yiğit U: Prematüre bebeklerde retinopati insidansı ve retinopati saptanan gözlerde evre, zon ilişkisi. T Oft Gaz 2004;34:439-444.
250. Landers MB, Toth CA, Semple HC, et al.: Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser fotocoagulation. Arch Ophthalmol. 1992; 110:44-47.
251. Mc Gregor ML, Wherley AJ, Fellows RR, et al.: A comparison of cryotherapy versus diode laser retinopexy in 100 consecutive infants treated for threshold retinopathy of prematurity. JAAPOS. 1998; 2:360-364.
252. Kim JE, Lee AC.: Demographic Changes and Response to Laser Treatment in Threshold Retinopathy of Prematurity: 10-Year Experience. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009;2:1-5.
253. Yaman A, Çetin E, Berk AT, Kaynak S. Prematür Retinopatisinde Tedavi Sonuçlarımız. Ret -Vit 2004; 1 12 : :122-125.
254. Süren E, Batioğlu F, Özmert E, Atasay B, Atilla H. Prematüre Retinopatisinde Lazer Fotokoagilasyon ve/ veya Krioterapi Sonuçları ve Risk Faktörleri ile İlişkisi. Ret-Vit 2010;18:29-33.
255. Fallaha N, Lynn MJ, Aaberg TM Jr, et al. Clinical outcome of confluent laser photoablation for retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2002;6:81-5
256. Trese MT, Capone A Jr, Drenser K. Macugen in retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:2330.
257. Wang J, Xu X, Elliott MH, et al. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. Diabetes 2010;59:2297-305.
258. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). Ophthalmology 2007; 114:855-859.).
259. Nishijima K, Ng Y-S, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-a is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. Am J Pathol 2007;171:53-67.

260. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
261. Özmen MC, Karaatlı S, Köklü S. İntravitreal Bevacizumab ile Prematüre Retinopatisinde Maküla Koruyucu Tedavi. *Ret-Vit* 2013;21:205-208.
262. Castellanos MA, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, QuirozMercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013;97:816–819.
263. Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, Chuang CC, Wu WC. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: Comparison Between Ranibizumab and Bevacizumab. *RETINA* 0:1–8, 2014.
264. Kusaka S, Shima C, Mada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-5.
265. Atchaneevasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2010;30:497-9. 51.
266. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology* 2011;118:176-83.